



Universidad
de Alcalá

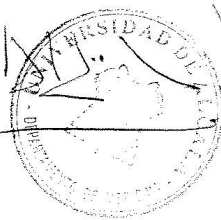
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfonos 91 885 45 33 / 47 07 / 48 70
Fax: 91 885 47 07 / 45 26
dpto.medicina@uah.es

**Agustín Albillos Martínez, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina**

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D. **Miguel Cervero Jiménez** titulado **"Prevalencia de deficiencia de vitamina D y de los factores de riesgo asociados en una cohorte española de adultos infectados por VIH. Efecto del tratamiento antirretroviral"** y, realizado bajo la dirección del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a diecinueve de mayo de dos mil once.



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

D. Santiago Moreno, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de Alcalá y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, como director de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral presentada por D. Miguel Cervero Jiménez que lleva por título “Prevalencia de deficiencia de vitamina D y de los factores de riesgo asociados en una cohorte española de adultos infectados por VIH. Efecto del tratamiento antirretroviral”, ha sido realizada bajo mi dirección y cumple con todos los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados para ser defendida ante tribunal.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 19 de Mayo de dos mil once.



Fdo. D. Santiago Moreno

Director de la Tesis

DNI 27425701H

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



Universidad de Alcalá

**PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y DE LOS
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN UNA COHORTE
ESPAÑOLA DE ADULTOS INFECTADOS POR VIH. EFECTO
DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

TESIS DOCTORAL

Miguel Cervero Jiménez

Madrid, 2011

A mi Madre,

Inolvidable.

Y a mi familia y amigos.

AGRADECIMIENTOS

- al director de tesis, D. Santiago Moreno Guillén debo agradecerle no sólo su dirección, sino también su apoyo, planificación, estímulo y entusiasmo durante la realización de este trabajo.
- a Dr. José Luís Agud Aparicio por su tiempo, sus correcciones y sus consejos.
- a la auxiliar de la consulta de Enfermedades Infecciosas D.^a Susana Pastor Martínez por su colaboración en la recogida de los datos.
- al Servicio de Endocrinología y especialmente a las Dras. Victoria Alcázar Lázaro y Rebeca Sanz Barriuso por la evaluación del estado nutricional y la elaboración de la encuesta nutricional y hábitos de salud, sin cuya ayuda no se hubiera podido realizar este trabajo.
- al personal de la “Unidad de Infección VIH”, por su disponibilidad y porque a su esfuerzo se debe el seguimiento de los pacientes que son la base de este trabajo.
- a mis padres, que ya no están aquí, y que sé que se sentirán orgullosos de lo que he conseguido.
- a Carmen y a mis hijos Enrique y Miguel por el apoyo constante.
- A la sección de búsquedas bibliográficas de Gilead por facilitarme gran parte de los artículos científicos utilizados para la realización de la tesis.

ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D	1,25-dihidroxivitamina D
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
ADN	Acido desoxirribonucleico
CDR	Cantidad diaria recomendada
DBP	Vitamin D binding protein
DMO	Densidad mineral ósea
EFV	Efavirenz
IMC	Índice de masa corporal
IP	Inhibidor de proteasa
ITIAN	Inhibidores de transcriptasa inversa análogo de nucleósido
ITINAN	Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> ; Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
NVP	Nevirapina
PTH	Hormona paratiroidea
PXR	<i>Pregone X receptor</i> ; Receptor X de pregnano
RXR	Receptor X del acido retinoico
TAR	Tratamiento antirretroviral

TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
VDR	<i>Vitamin D receptor</i> ; Receptores de vitamina D
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WHI	<i>Women's Health Initiative</i> ; Iniciativa de Salud Femenina

ÍNDICE

1. SUMMARY.....	11
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. RECUERDO HISTÓRICO DEL DESCUBRIMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D.	18
1.2. FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D	20
1.3. ESTATUS Y PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D.....	24
1.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA VARIABILIDAD DE LA VITAMINA D 26	
1.5. BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VITAMINA D	28
1.5.1. Beneficios esqueléticos.....	28
1.5.1.1. Densidad mineral ósea.....	28
1.5.1.2. Fracturas y caídas.....	29
1.5.2 Beneficios extraesqueléticos.....	30
1.5.2.1. Mortalidad global	30
1.5.2.2. Mortalidad cardiovascular.....	31
1.5.2.3. Diabetes Mellitus	31
1.5.2.4. Riesgo de cáncer	32
1.5.2.5. Infecciones.....	33
1.5.3. Evidencia del beneficio de la vitamina D: Conclusiones	33
1.6. INFECCIÓN VIH.....	34
1.6.1. Vitamina D y sistema inmunitario	35
1.6.2. Prevalencia de la deficiencia de Vitamina D en pacientes infectados por VIH.	36
1.6.3. Patogenia del déficit de Vitamina D en pacientes con infección por VIH	39
1.6.3.1. Efecto del propio VIH.....	40
1.6.3.2. Efecto del tratamiento antirretroviral.....	42
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	47
2.1. JUSTIFICACIÓN	48
2.2. OBJETIVOS.....	49

2.2.1. Objetivo principal.....	49
2.2.2. Objetivos secundarios	49
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
3.1. Diseño	51
3.2. Lugar de realización del estudio	52
3.3. Pacientes.....	52
3.3.1. Población diana.....	52
3.3.2. Población accesible.....	52
3.3.3. Población elegible	52
3.4. Mediciones y Variables.....	53
3.4.1. Variables.....	53
3.4.1.1. Variables demográficas.....	53
3.4.1.2. Variables antropométricas	54
3.4.1.3. Variables de comorbilidades	54
3.4.1.4. Variables relacionadas con la infección por VIH.....	55
3.4.2. Métodos de laboratorio	55
3.5. Definición de deficiencia o insuficiencia de vitamina D y elevación de los niveles de PTHi.....	56
3.6. Subestudios	56
3.6.1. Subestudio 1. Comparación con la población general.....	56
3.6.2. Subestudio 2. Estudio nutricional y hábitos de vida.....	57
3.7. Análisis estadístico.....	58
4. RESULTADOS	61
4.1. Característica de la población del estudio.	62
4.2. Objetivos.....	64
4.2.1. Objetivo 1: Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los pacientes infectados por VIH	64
4.2.2. Objetivo 2: Comparación de la deficiencia de vitamina D en los pacientes infectados por VIH con la población general.....	68
4.2.3. Objetivo 3: Efecto de la dieta y otros hábitos de vida en los niveles de vitamina D en pacientes infectados por VIH.....	69

4.2.4. Objetivo 4: Evaluar factores asociados con la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes infectados por VIH	70
4.2.4.1. Impacto del estado nutricional.....	70
4.2.4.2. Impacto del tratamiento antirretroviral	71
4.2.4.3. Análisis univariante y multivariante de factores asociados a la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes infectados por VIH	73
4.2.5. Objetivo 5. Determinar la prevalencia de la PTHi y su relación con los diferentes tratamientos antiretrovirales.	79
5. DISCUSIÓN.....	82
6. CONCLUSIONES.....	90
7. ANEXO	93
Encuesta nutricional relacionada con la ingesta de alimentos y con hábitos de salud.....	94
8. BIBLIOGRAFÍA	95
9. COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS	109
9. ÍNDICE ANALÍTICO.....	111

1. SUMMARY

Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in a Spanish cohort of HIV-infected adults: the effect of antiretroviral treatment.

INTRODUCTION

The interest for the role of vitamin D in HIV infection comes from its immunomodulatory properties, after the discovery of nuclear vitamin D receptors in various cells, specifically immune system cells such as T and B lymphocytes, monocytes and dendritic cells. Recently, low vitamin D levels have been associated with HIV-AIDS disease progression and its complications. The EuroSIDA cohort, comprising 20,000 subjects, presented data in the Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection in 2010, emphasizing the relevance of vitamin D deficiency on global mortality and AIDS-related and non AIDS-related mortality.

In recent years, data on severe vitamin D deficiency in HIV-infected patients have been published in different countries. This year, data of the SUN study have been presented. At variance with most previous studies, the sample (n=672) was much greater and this study compared vitamin D insufficiency and deficiency in HIV-infected adults, following present criteria for classification of vitamin D status. Rates of vitamin D deficiency or insufficiency were high, 29.7% and 70.3% respectively, using 20 and 30 mg/mL as cutoff points. In HIV infected patients, hypovitaminosis D is not only related to classic risk factors prevalent in general population, such as malnutrition, exercise, ethnicity/race, advanced age and inadequate sunlight exposure, but also with HIV-linked factors and several antiretroviral drugs.

HIV itself can lower 25(OH)D levels through the inhibitory effect of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- α . Vitamin D is also used in lymphocyte T maturation and proliferation. Protease inhibitors (PIs) block 25(OH)D hydroxylation and 1,25(OH)₂D bioactivation. Cross-sectional and longitudinal studies show that efavirenz(EFV)-based HAART is associated with low vitamin D levels.

In published papers, Spanish HIV-infected patients are absent. This is the reason of the present work, in which prevalence and vitamin D status of an adult HIV-infected population living in Spain (latitude 40 degrees North) in HAART era is studied, and is compared with results of general Spanish age-matched, HIV-free population living in the same geographical area.

MATERIAL AND METHODS

Observational cross-sectional study of a clinical population-based cohort, comprising 450 HIV-infected patients. The sample is made up by 352 HIV-infected patients followed up in the Infectious Disease Clinic of the Hospital Severo Ochoa, a public urban hospital in southwestern Madrid (Spain). For this study, analytical data, physical examination findings and data from a nutritional and lifestyle survey were gathered.

Comorbidities related to vitamin D deficiency or insufficiency, as well as HIV-infection related variables were assessed.

Laboratory methods

Based on previous studies, the cutoff points for vitamin D insufficiency and vitamin D deficiency were <30 ng/mL and <20 ng/mL. Intact PTH (iPTH) was considered elevated if its plasma level exceeded 66 pg/mL using the chemiluminiscence immunoassay.

To compare the prevalence of vitamin D in the HIV-infected study subjects with Spanish age-matched population of the same geographical area we used data published by M. Calatayud in 2009.

In our study, a subgroup of the subjects (n=92) agreed participating in a nutritional and lifestyle substudy. A nutritionist administered a non-validated survey on nutrition and lifestyle, gathering information on sunlight exposure, use of UV cabins, dietary vitamin D intake, vitamin supplements, use of sunscreens and exercise.

Statistical analysis

We estimated the prevalence of vitamin D deficiency (<20 ng/mL) and insufficiency (<30 ng/mL) with 95% confidence intervals, both global and age-, ethnicity/race- and gender-adjusted. Patients were divided in tertiles by vitamin D levels. Quantitative variables were compared by χ^2 or Fisher's exact test, and Kruskal-Wallis non parametric test in continuous variables. Correlation between 25(OH)D, alkaline phosphatase levels and CD4+ cell counts was calculated by means of Spearman's correlation coefficient. Patients with ALT levels ≥ 40 IU were excluded from the analysis of alkaline phosphatase. We studied the effect of putative vitamin D deficiency or insufficiency predictors using logistic regression models. Multiple linear regression was used to assess the difference of in change of vitamin D levels using the same variables as in the simplified logistic regression model. A statistically significant difference was considered to be present if $p < .05$ in two tailed tests. For statistical analysis SPSS 15.0 has been used.

RESULTS

Median vitamin D level was 22 ng/mL (IQR 14.22-31.7 ng/mL). Upper tertile included a significant excess of white race subjects and former intravenous drug users (IDU), and an increased proportion of blood samples drawn in summer and patients with ART.

Age-, sex- and race/ethnicity-adjusted vitamin D deficiency prevalence (<20 ng/mL) was 44.03% (95%CI, 38.77-49.39%); vitamin D insufficiency (<30 ng/mL) was found in 71.59% (95%CI 66.87-76.30%). Only 28.41% (95%CI 23.69-33.12%) were considered to have optimal levels (≥ 30 ng/mL).

Although HIV infected patients showed a higher proportion of optimal vitamin D levels than Spanish non-HIV infected population, deficiency was more prevalent in HIV study subjects (16.44% [95%CI 6.8-26.09]; $p=0.001$).

Dietary intake and lifestyle, according to the results of the survey administered to 92 patients of the sample, only showed statistically significant differences in sunlight exposure ($p=.045$).

Various treatments were associated with statistically significant differences in vitamin D levels; they were highest in patients with PI monotherapy, and lowest in patients receiving EFV or zidovudine/lamivudine/abacavir.

Of the studied comorbidities related to vitamin D deficiency or insufficiency, diabetes mellitus was the only important comorbidity related to a clinically significant increase in the odds of vitamin D insufficiency or deficiency (4,5[95%CI 0,8-24,9]).

In multiple logistic regression, factors independently associated with significant odds of vitamin D insufficiency or deficiency were: high BMI, black race/ethnicity, less exposure to UV radiation in spring and winter, MSM and heterosexual transmission categories, EFV exposure and absence of HIV viral suppression. With this predictive model, which comprised aforementioned variables, sensitivity to predict vitamin D deficiency or insufficiency (25[OH]D <30 ng/mL) was 87.3%, specificity 58%, discriminatory power 79%, and area under curve (AUC) 0.872; 95% CI: 0.83-0.91).

Introducing the same independent variables of the previous logistic regression model in a multiple linear regression model, significant association of 25(OH)D concentration with heterosexual and MSM transmission categories is lost. However, years since HIV-infection diagnosis and not having started ART were independently associated with lower 25(OH)D levels, whereas HCV coinfection and AST levels ≥ 40 IU correlated with higher levels. All other significant variables of the logistic regression model maintained their independent association with serum 25(OH)D.

Patients treated with PIs (OR 4.05 [95% CI 1.33-12.30]; $p=.014$) or NNRTI (OR 3.6 [95% CI 1.7-11.17]; $p=.025$) had significant higher odds of elevated PTH than those not receiving ART. Tenofovir exposed had higher PTH levels, but this difference was significant only in patients with vitamin D insufficiency ($p=.004$). The significant increase in alkaline phosphatase of patients receiving tenofovir was independent of vitamin D status.

CONCLUSIONS: 1) Prevalence of vitamin D deficiency (<20 ng/mL) or insufficiency (<30 ng/mL) in a large cohort of HIV-infected patients treated in

Spain was elevated (44% and 72%, respectively). Therefore, our data don't support that increase in insolation in Spain is related to higher levels of vitamin D; 2) only higher sunlight exposure was related to adequate levels of vitamin D; 3) in an exploratory analysis, we observed that patients treated with boosted PIs had higher vitamin D levels, and that EFV exposure independently diminishes 25(OH)D levels; 4) diabetes mellitus was the only important comorbidity related to a clinically significant increase in the odds of vitamin D insufficiency or deficiency; 5) our data would support a beneficial effect of vitamin D supplements in overweight, black race or efavirenz-exposed patients, belonging to sexual transmission categories or with non-suppressed HIV viral load; 6) exposure to PIs, NNRTIs or tenofovir increases alkaline phosphatase concentration, a marker of bone remodeling, independently from vitamin D levels.

Key words: HIV, vitamin D deficiency, insufficiency.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RECUERDO HISTÓRICO DEL DESCUBRIMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D.

La vitamina D es importante en la homeostasis del calcio y para la óptima salud del hueso. Las manifestaciones clásicas de la deficiencia de vitamina D son el raquitismo y la osteomalacia, que provocan una inadecuada mineralización del hueso en crecimiento en el raquitismo, y del fracaso de la mineralización con calcio y fósforo del tejido osteoide formado por los osteoblastos, en la osteomalacia.

Lejos de estar erradicado, el raquitismo continúa ocurriendo en todo el mundo, habiéndose comunicado casos en 60 países en los últimos 20 años.¹ En una revisión de los casos publicados en EEUU, la mayoría ocurrieron en niños menores de 30 meses.² Bioquímicamente, ambas enfermedades se caracterizan por la presencia de hipofosfatemia con aumento de fosfatasa alcalina y de PTH. El raquitismo en los niños se caracteriza por arqueamiento en las piernas. El dolor óseo es un rasgo característico de la osteomalacia, pero también son frecuentes la debilidad proximal y la inestabilidad de la marcha. Es característico encontrar en la radiología imágenes de pseudofracturas de la pelvis, del fémur, de los metatarsianos o del borde lateral de la escápula.

El término vitamina D se refiere tanto a la vitamina D₂ como a la vitamina D₃. La vitamina D₃, también conocida como *colecalfiferol*, se produce en la piel o se obtiene de la dieta por la ingestión de los pescados grasos, de la yema de huevo o del hígado. También se puede obtener tras la irradiación con rayos ultravioleta de la 7-dehidrocolesterol obtenida de la lanolina de la lana de las ovejas. La vitamina D₂, conocida como *ergocalciferol* se obtiene tras la irradiación de las levaduras y también se encuentra en algunas plantas que se

pueden ingerir con la dieta. Ambas se utilizan para suplementar a los alimentos y se dispensan como suplementos vitamínicos. Como demuestran algunos estudios, la vitamina D₃ es mas efectiva en reponer los depósitos de vitamina D que la vitamina D₂.³

En la última década, se ha producido un renovado interés hacia la vitamina D, basándonos en los datos que sugieren que tiene efectos beneficiosos mas allá de los relacionados con la salud de los huesos. En los últimos años han proliferado estudios que relacionan los efectos de la vitamina D con muchas y variadas situaciones clínicas.

El camino hacia el descubrimiento de la vitamina D se inicia con el reconocimiento del raquitismo en la infancia. El primer tratado médico formal de esta enfermedad ósea fue publicado por Francis Glisson en 1682 (Figura 1).

Es en la revolución industrial de siglo XIX cuando la prevalencia de raquitismo aumentó dramáticamente, alcanzando un 40 al 60% entre los niños de las poblaciones hacinadas de las áreas urbanas. En 1822, Sniadecki asoció por primera vez el raquitismo con la falta de exposición solar y a mediados del siglo XVIII el aceite de hígado de bacalao se convirtió en el tratamiento más adecuado para el raquitismo Pero no fue hasta la publicación de Mellanby y McCollum cuando se descubrió que el agente que en el aceite de hígado de bacalao tenía propiedades antirraquíticas era la vitamina D. Este descubrimiento llevó a que en 1930 se suplementara la leche y otros alimentos con vitamina D, llevando a casi la total desaparición del raquitismo en América del Norte y Europa.

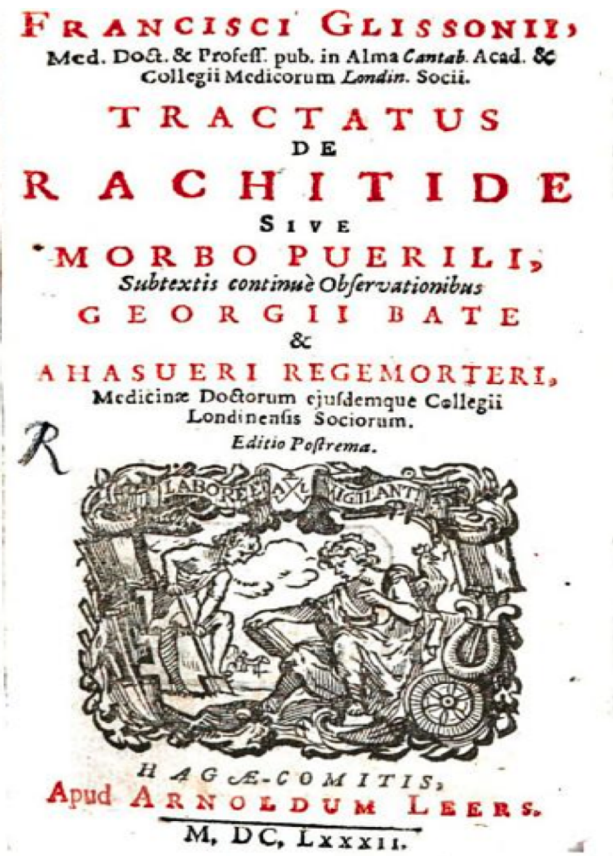


Figura 1.

Portada del tratado sobre
raquitismo de F. Glison
(1682)

1.2. FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D

La vitamina D₃ se produce por la conversión no enzimática de 7-dehidrocolesterol (provitamina D₃) a previtamina D₃ en la piel durante la exposición a la luz del sol por la acción de la radiación ultravioleta (longitud de onda 290-315 nm) y ésta por una reacción de isomerización inducida térmicamente se convierte en vitamina D₃ (Figura 2).

Aunque la vitamina D₂ se metaboliza mas rápidamente que la vitamina D₃,^{4, 5} si se administra de forma regular a una dosis de 1000 UI/d las dos son bioequivalentes.^{5,6} Desde la piel, la nueva vitamina D₃ penetra en la circulación uniéndose a la proteína de unión a vitamina D (DBP) para llegar al hígado.

Para ser activa, la vitamina D requiere 2 hidroxilaciones secuenciales, convirtiéndose en 1,25-dihidroxitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)

Primero se hidroxila en la posición 25 por la enzima microsomal/mitocondrial del citocromo P450 hepático a 25-hidroxitamina D ($25[\text{OH}]\text{D}$) (CYP27A1, CYP2R1 o CYP3A4) (Figura 3). El 40-50% de 25-hidroxitamina D procede de la conversión en la piel.^{4,7} La segunda hidroxilación que aunque mayoritariamente ocurre en el riñón por la enzima P450 25-hidroxitamina D- 1α -hidroxilasa (CYP27B1), también se puede producir en las células periféricas del sistema inmunitario.⁸ Después de penetrar en la célula, la hormona $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ se une a los receptores de vitamina D (VDR). Esta unión forma un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR). Este heterodímero se dirige al núcleo para unirse al ADN y aumentar la transcripción de genes relacionados con la vitamina D.

La estructura de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es similar a la de otras hormonas esteroideas, y se considera que es más una pro-hormona que una vitamina. Al igual que otras hormonas $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ circula en sangre en una concentración del orden de picogramos, 1000 veces menor que la de su precursora $25(\text{OH})\text{D}$. Aunque la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es mucho más baja que la $25(\text{OH})\text{D}$, su afinidad por el receptor de vitamina D es muy superior y es biológicamente más potente. Su principal función es incrementar la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y fósforo en el intestino delgado. La segunda función en importancia es a nivel óseo, estimulando la diferenciación y activación de osteoblastos y osteoclastos para movilizar el calcio de los huesos.⁹

Por la necesidad de aumentar la absorción de calcio, la PTH sérica y también los niveles bajos de calcio y fósforo son potentes estímulos de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Además, la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es inhibida por la producción del factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23) que es secretado por los osteocitos.¹⁰ Por otra parte, el *calcitriol* inhibe la actividad de 1α -hidroxilasa

(CYP27B1) y estimula la actividad de 24-hidroxilasa (CYP3A4), una enzima que promueve la producción de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (*ácido calcitroico*): un producto biológicamente inactivo de la vitamina D.¹¹

Figura 2. Metabolismo de la Vitamina D (adaptada de Thacher T.D. Mayo Clin Proc 2011

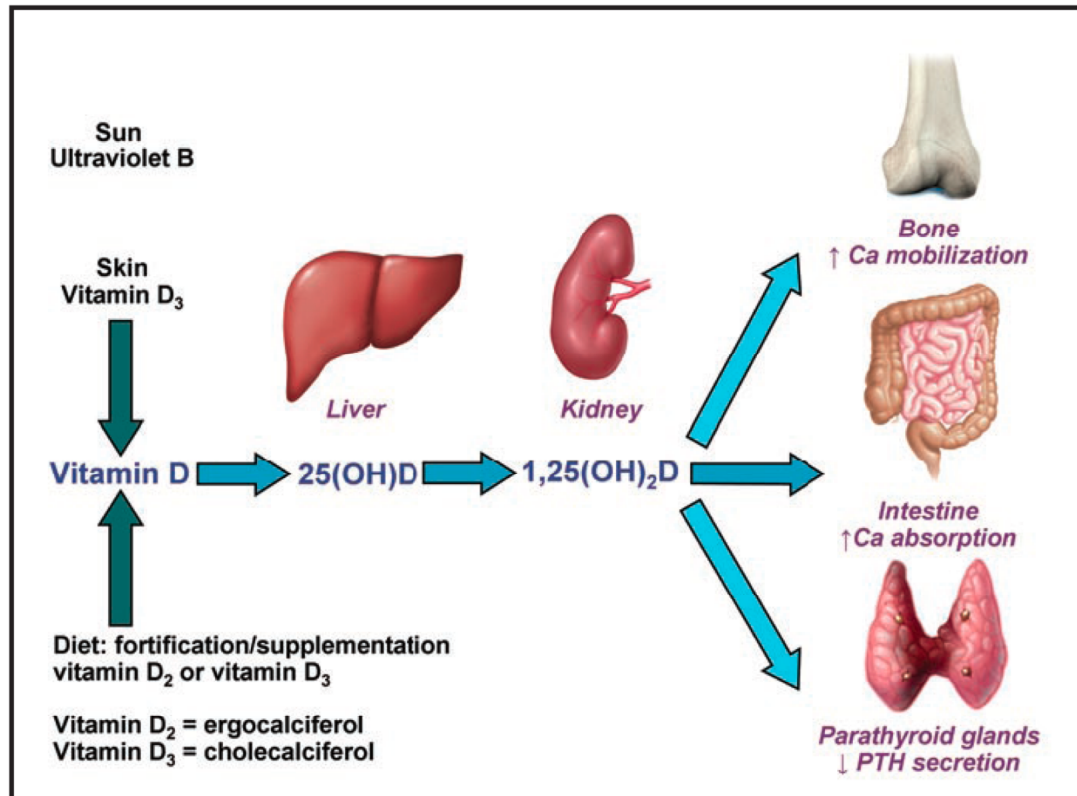
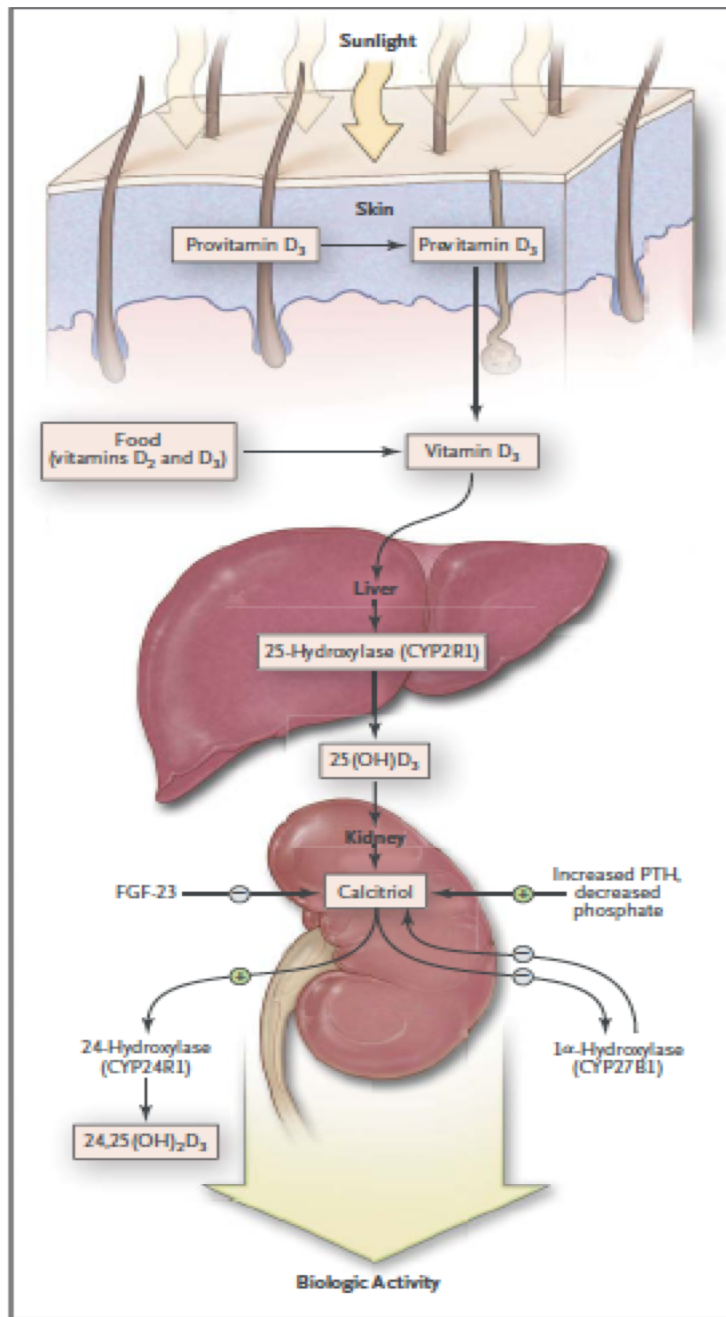


FIGURE. Vitamin D metabolism. Ca = calcium; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ = 1,25-dihydroxyvitamin D; $25(\text{OH})\text{D}$ = 25-hydroxyvitamin D; PTH = parathyroid hormone.

Figura 3. Síntesis y Metabolismo de la Vitamina D (adaptada de Rosen C.J N Engl J Med 2011)



1.3. ESTATUS Y PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D

Para conocer el estatus de la vitamina D no se determina la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sino la $25(\text{OH})\text{D}$, que es más bien un indicador de la reserva que de la función. La estabilidad del metabolito de la vitamina D en suero, $25(\text{OH})\text{D}$, con una vida media de aproximadamente 3 semanas, hace que sea el indicador más fiable del estatus de vitamina D. Su concentración refleja no sólo la obtenida por el aporte dietético y por la exposición solar, sino también la conversión de vitamina D procedente de los depósitos grasos del hígado.^{12,13}

La enfermedad ósea causada por deficiencia de vitamina D se asocia con valores de $25(\text{OH})\text{D}$ por debajo de 10 ng/mL (para convertir a nmol/L, se multiplica por 2,496). Más recientemente, el término insuficiencia de vitamina D se ha utilizado para describir niveles subóptimos de $25(\text{OH})\text{D}$ que pueden estar asociados con otras enfermedades. Los valores de $25(\text{OH})\text{D}$ que definen la deficiencia y la insuficiencia son objeto de acalorado debates en la actualidad. En el pasado, siguiendo los criterios de la OMS,¹⁴ se consideraban deficientes unos niveles inferiores a 10 ng/mL e insuficiencia los valores debajo de 20 ng/mL.

La carencia de vitamina D es mayor en ancianos, pacientes institucionalizados u hospitalizados. En los EEUU, el 60% de los pacientes que viven en residencias¹⁵ y el 57% de los hospitalizados¹⁶ tenían deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D, no queda restringida a ancianos y personas hospitalizadas, y varios estudios han encontrado una alta prevalencia de carencia de vitamina D en jóvenes sanos. En un estudio realizado en Boston, se observó que el 75% tenían insuficiencia de vitamina D al finalizar el invierno.¹⁷ En Europa¹⁸ se han comunicado datos similares.

Recientemente se han modificado los valores de referencia y se ha definido, como normal, un nivel sérico entre 30 y 76 ng/mL. Utilizando este rango, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D estimada llega al 50-80% en la población general.^{7,19} En el estudio NHANES realizado en los años 2005-2006²⁰, la mediana de 25(OH)D entre los diferentes grupos de edad fue de 24 ng/mL, un nivel considerado insuficiente por algunos estándares.

En las últimas revisiones publicadas,^{21,22} los investigadores han estimado el estatus mas adecuado de la vitamina D mediante la utilización de medidas funcionales del metabolismo fosfo-cálcico. Hay varias razones para establecer el límite inferior de la normalidad en 30 ng/mL. Una de ellas se basa en estudios realizados hace ya varios años que señalaban que los niveles de PTH aumentan a nivel poblacional cuando los niveles de 25(OH)D descienden por debajo de 30 ng/mL.^{5,12} Otra propuesta mas reciente se basa que la absorción de calcio es óptima cuando el nivel de 25(OH)D es de 32 ng/mL.²³ Sin embargo, ambos están cuestionados. Los datos disponibles en la actualidad muestran que la relación entre 25(OH)D y PTH no es curvilínea y que existe una gran variabilidad de PTH cuando los niveles están entre 20 y 30 ng/mL. No existe un determinado umbral de 25(OH)D₃ que induzca de forma absoluta un incremento de PTH. Aunque el análisis isotópico es el método mas adecuado para estudiar la absorción del calcio, hay pocos estudios que establezcan el punto de corte absoluto por encima del cual la absorción de calcio no aumenta. En general la absorción de calcio tiene lugar con niveles entre 20 y 30 ng/mL. Otra medida utilizada en algunos estudios para definir el estatus de vitamina D óptimo es el nivel de 25(OH)D en el que no se produce incremento de 1,25(OH)₂D tras la administración de vitamina D. Se observó un incremento de 1,25(OH)₂D cuando los valores de 25(OH)D eran menores de 25 a 30 ng/mL.⁶

1.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA VARIABILIDAD DE LA VITAMINA D

La síntesis de vitamina D es muy variable y depende de la pigmentación de la piel, de la edad, de la actividad física, del grado de adiposidad, de la latitud, de la estación climática, de la ropa, de la utilización de las cremas solares y de las condiciones climáticas locales.

La producción de la vitamina D en la piel disminuye con la edad, haciendo que las poblaciones de mayor edad dependan más del aporte dietético. Por término medio, la ingesta de vitamina D debe ser mayor para alcanzar los niveles óptimos requeridos de vitamina D.

Los niveles de 25(OH)D son considerablemente mas bajos en la población de piel negra que en la de piel blanca debido a su mayor pigmentación. Un estudio realizado en sujetos de raza negra no hispanos demostró que estos requerían 6 veces mas radiación ultravioleta para producir una concentración similar a la detectada en sujetos blancos no hispanos.²⁴ A su vez, en la población de piel blanca los niveles de vitamina D pueden depender de factores nutricionales, hormonales, genéticos y ambientales.^{5,13} El IMC está inversamente relacionado con el nivel sérico de 25(OH)D. Los pacientes obesos tienen típicamente niveles entre 10-20 ng/mL. Estas diferencias se han atribuido en parte al menor ejercicio y menor exposición solar.

Otras circunstancias que causan bajos niveles de 25(OH)D por debajo de 10 ng/mL son el aporte dietético insuficiente unido a una escasa exposición solar, malabsorción intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía por gluten, cirugía gástrica, enfermedad biliar o sobrecrecimiento bacteriano), y uso prolongado de esteroides.⁵ La duración de la insuficiencia, la respuesta del receptor de vitamina D, la ingesta de calcio y los requerimientos individuales de calcio van a condicionar las consecuencias de la deficiencia o insuficiencia

de vitamina D. También el uso de fármacos inductores de enzimas del citocromo P450 como el fenobarbital, la rifampicina y algunos antiretrovirales como el *efavirenz* aceleran el catabolismo de vitamina D y pueden llevar a deficiencia de la vitamina D.

Una exposición única en verano al sol en traje de baño durante 20 minutos produce el equivalente a 15.000-20.000 UI de vitamina D. En cambio, el promedio de ingesta en la dieta de vitamina D puede ser tan bajo como 200 UI al día ¹¹. La exposición solar y el tiempo que se pasa en el exterior predicen mejor los valores de 25(OH)D que el aporte dietético de vitamina D.²⁵ Las variaciones genéticas representadas por el polimorfismo de ciertos genes que intervienen en el metabolismo de la vitamina D explican parte de la variabilidad individual de la concentración de 25(OH)D, en particular el polimorfismo de la enzima 7-dehidrocolesterol-reductasa en la piel, 25-hidroxilasa del citocromo P450 en el hígado y la proteína de unión a vitamina D en la circulación.²⁶

Existe controversia con respecto al método más idóneo para medir los niveles de 25(OH)D. El radioinmunoensayo ha sido el método más frecuentemente descrito en la bibliografía y se utilizó en algunos de los estudios poblacionales a gran escala de vitamina D, como NHANES y el WHI.

La exactitud de la medición varía ampliamente según los laboratorios y los métodos empleados. En un estudio en el que las mismas muestras se analizaban por 6 laboratorios diferentes se observó que el ensayo de quimioluminiscencia arrojaba valores más elevados.²⁷ Es sabido que los ensayos de unión competitiva a proteínas se asocian a mayores niveles de vitamina D. Recientemente, sólo unos pocos laboratorios han empezado a usar la espectrografía de masas para identificar las formas 25-hidroxiladas de vitamina D₂ y vitamina D₃. La 25(OH)D total es la suma de ambas vitaminas.

1.5. BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VITAMINA D

En la actualidad, la vitamina D se considera como una hormona pluripotencial y las consecuencias de su carencia exceden con mucho el raquitismo y la osteomalacia. Disponemos de evidencias sobre su relación con el síndrome metabólico, la diabetes, las enfermedades autoinmunes, la hipertensión arterial y el cáncer.^{5,28} Incluso, se la puede considerar como un marcador de enfermedad cardiovascular.²⁹ Recientemente se han comunicado pruebas acerca del posible beneficio del uso de la vitamina D tanto a nivel óseo como a nivel extra-esquelético. Se ignora el mecanismo exacto que pudiera explicar los múltiples efectos de la vitamina D en los diferentes tejidos. El único factor en común es que la presencia del receptor de la vitamina D se encuentra en diversos tejidos como el páncreas, el músculo liso vascular, las células cardíacas y en el eje renina-angiotensina

1.5.1. Beneficios esqueléticos

1.5.1.1. Densidad mineral ósea

La insuficiencia de vitamina D contribuye a la osteoporosis al disminuir la absorción de calcio intestinal y se ha comprobado que el tratamiento de la deficiencia de la vitamina D mejora la densidad mineral ósea.^{30,31}

Los estudios publicados que analizan el posible beneficio de la vitamina D en relación con la densidad mineral ósea, presentan limitaciones metodológicas con respecto a la relación causa-efecto. Al tratarse en su mayoría de estudios transversales, las asociaciones halladas no permiten establecer relaciones de causalidad. Así en el estudio NHANES III,³² se relacionaron los niveles de 25(OH)D con la densidad mineral ósea en hombres y mujeres que vivían en residencias. Disponemos de un ensayo clínico en el que se analiza el efecto de la administración de calcio y vitamina D en mujeres posmenopáusicas: el

estudio WHI. En este estudio, la administración de calcio y vitamina D provocó un aumento pequeño, pero significativo, de la densidad mineral ósea (1,06 %).

33

1.5.1.2. Fracturas y caídas

El tratamiento de la insuficiencia de vitamina D puede disminuir el riesgo de caídas y de fracturas no vertebrales.^{34,35} En una muestra de mujeres posmenopáusicas y de hombres mayores de 50 años Boonen y cols.³⁶ observó que el riesgo de fractura de cadera se redujo en un 18% cuando se administraba conjuntamente calcio y vitamina D.

La evidencia respecto al beneficio de la vitamina D en la prevención de fracturas es robusta, pues se sustenta en ensayos clínicos, si bien, dado que en la mayoría de ellos se administraban calcio y vitamina D, no es posible deslindar el efecto específico de esta última. La mayoría de los ensayos clínicos demuestran la eficacia antifractura de la vitamina D con dosis de 800 UI de vitamina D₃. Un metanálisis de 29 ensayos clínicos realizado en el año 2007 demostró que el suplemento con 1200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D resulta en reducido riesgo de fractura.³⁷ El nivel mínimo de 25(OH)D a partir del cual se detectó eficacia antifractura fue de 30 ng/mL, sugiriendo que este es el nivel óptimo para la prevención. En otro metanálisis mas reciente de 12 ensayos clínicos se encontró que la administración de más de 400 UI de vitamina D reduce en un 20% el riesgo de fractura no-vertebral (RR 0,80; IC 95% 0,72-0,89).³⁸ La colaboración Cochrane en un metanálisis reciente de 10 ensayos clínicos llegó a los mismos resultados que los del año 2007 (RR 0,89; IC 95% 0,80-0,99).³⁹

A pesar de que disponemos de datos observacionales que sugieren una asociación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el riesgo de caídas entre personas mayores institucionalizadas, la evidencia es contradictoria pues

unos estudios muestran una disminución del riesgo de caídas y otros no.^{33,40,41} Sin embargo, en un reciente metanálisis de 8 ensayos clínicos, se demostró que el riesgo de caídas se reduce en un 32% cuando la dosis de vitamina D era como mínimo de 700 UI/d y los niveles de 25(OH) eran al menos de 25 ng/mL (RR 0,78; IC 95% 0,64-0,94).⁴²

1.5.2 Beneficios extraesqueléticos

El interés por los efectos no esqueléticos de la vitamina D ha aumentado tras el descubrimiento de receptores de vitamina D y de la enzima 1 α -hidroxilasa en múltiples tejidos, incluyendo las células del páncreas, del sistema inmunitario, los macrófagos, las células del endotelio vascular, del estómago, de la epidermis, del colon y de la placenta.¹⁰ En estos tejidos, 25(OH)D se puede convertir localmente a 1,25(OH)₂D, sin alterar las concentraciones de 1,25(OH)₂D y es capaz de influir en la expresión local de los genes. Sin embargo, no disponemos aún de datos tan robustos como los referentes a los efectos esqueléticos demostrados de la vitamina D.

1.5.2.1. Mortalidad global

Aunque en un estudio observacional (NHANES III) realizado en adultos mayores de 65 años, el riesgo de muerte se reducía en un 45% cuando los niveles de 25(OH)D eran mayores de 40 ng/mL respecto a los casos con menos de 10 ng/mL (HR 0,55; IC 95% 0,34-0,88),⁴³ esta diferencia disminuía de forma considerable en los ensayos clínicos. Esta diferencia se redujo a un 7% en el metanálisis realizado de 18 ensayos clínicos (RR 0,93; IC 95% 0,87-0,99).⁴⁴ Las dosis empleadas oscilaron entre 300 y 2000 UI/día. Esta diferencia quizá sea atribuible a que en los estudios observacionales es imposible demostrar si los bajos niveles de 25(OH)D son una causa de mayor mortalidad o un marcador de un factor de riesgo subyacente.

1.5.2.2. Mortalidad cardiovascular

Con respecto a la reducción de la mortalidad cardiovascular disponemos de dos estudios observacionales que relacionan la mortalidad cardiovascular con los niveles de vitamina D. En el estudio NHANES III,⁴³ anteriormente mencionado, la mortalidad cardiovascular se reducía en un 58% cuando los niveles de 25(OH)D eran mayores de 40 ng/mL que cuando eran menores a 10 ng/mL (HR 0,42; IC95% 0,21-0,88). Otro estudio observacional de cohortes analizó la mortalidad cardiovascular de todos aquellos pacientes a los que se le realizó coronariografía con un periodo de seguimiento de 8 años. La mortalidad cardiovascular fue menor en aquellos que estaban en el cuartil de 25(OH)D más elevado (mediana 28 ng/mL), con respecto al cuartil mas bajo (mediana 8 ng/mL). Esta reducción en la mortalidad fue del 55% (HR 0,45; IC 95%: 0,32-0,64).⁴⁵

Además la vitamina D puede afectar a otras enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Los datos del estudio NHANES III indican que aquellos con niveles de 25(OH)D menores de 21 ng/mL tienen más riesgo de hipertensión, diabetes, obesidad y elevación de triglicéridos.

1.5.2.3. Diabetes Mellitus

La relación de la vitamina D con la diabetes se puso de manifiesto tras el hallazgo de VDR en las células β pancreáticas y a su efecto sobre la insulina, al aumentar la secreción de insulina y mejorar la sensibilidad a la misma. Sin embargo, no hay datos procedentes de ensayos clínicos y solo disponemos de estudios observacionales. Destacamos entre éstos dos estudios. El primero es el estudio NHANES III. En este estudio se encontró que los adolescentes que tenía niveles de 25(OH)D menores de 15 ng/mL tenían mas probabilidad de tener elevada la glucosa que aquellos con valores mas altos (>26 ng/mL) (OR 2,5; IC 95% 1,0-6,4).⁴⁶ El otro estudio fue el Nurses Health Study, en el que se

observó una reducción de riesgo de diabetes tipo 2 en las personas a los que se suplementó con calcio y vitamina D.⁴⁷

1.5.2.4. Riesgo de cáncer

La vitamina D promueve la diferenciación celular, inhibe la proliferación celular y reduce el crecimiento de algunos tumores en animales de experimentación.

Con respecto al cáncer de colon disponemos de resultados de ensayos clínicos. Aunque el metaanálisis de estudios de casos y controles demostró que por cada 20 ng/mL de incremento en los niveles de 25(OH)D se reducía la incidencia en más del 40% (OR 0,57; IC 95% 0,43-0,76),⁴⁸ estos resultados no se confirmaron en un gran ensayo clínico que evaluó la combinación de calcio y vitamina D (ensayo WHI).⁴⁹ No hubo diferencias significativas en los 8 años de seguimiento. Se han señalado como críticas al estudio que los 8 años de seguimiento se consideran insuficientes para una enfermedad con largo periodo de latencia como el cáncer de colon y que la dosis empleada de 400 UI, puede ser insuficiente para incrementar los niveles de 25(OH) adecuadamente.

Al igual que el cáncer de colon, el cáncer de mama se ha asociado con insuficiencia de vitamina D pero a semejanza de lo que sucedió en el ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de la vitamina D sobre el cáncer de colon, tampoco en la mama se confirmaron los resultados favorables de los estudios observacionales. Así, aunque un metaanálisis que combinó 7 estudios observacionales mostró que presentaban menor riesgo de cáncer de mama las mujeres en el cuartil mas alto de 25(OH)D con respecto al cuartil mas bajo (OR 0,55; IC 95% 0,38-0,80),⁵⁰ el ensayo WHI no demostró que el suplemento de calcio y vitamina D redujera el riesgo de cáncer de mama.⁵¹

Otros tumores en los que se ha investigado la asociación del riesgo de cáncer y la insuficiencia de vitamina D son el cáncer de próstata, de páncreas, de esófago, de estómago, de ovario, del endometrio, del riñón y del linfoma no Hodgkin, pero en ninguno de ellos se ha demostrado ningún tipo de efecto beneficioso del suplemento vitamínico para disminuir el riesgo de cáncer.

1.5.2.5. Infecciones

La vitamina D es necesaria para la expresión de cateclina por los macrófagos, la cual interviene en la lisis bacteriana.⁵² Un metanálisis de 7 estudios observacionales, demostró que una reducción en el riesgo de tuberculosis en sujetos con los valores más altos de 25(OH)D con respecto a los más bajos (OR 0,68; IC95% 0,43-0,93).⁵³ Los datos del estudio NHANES III⁵⁴, demostraron que valores de 25(OH)D por debajo de 10 ng/mL se relacionan con infecciones del tracto respiratorio superior en cualquier estación del año, siendo esta asociación mas fuerte en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un estudio de casos y controles observó que la media de los valores de 25(OH)D fue menor en los niños con bronquiolitis o neumonía admitidos en una unidad de cuidados intensivos que en aquellos que ingresaron en una unidad pediátrica general.⁵⁵

1.5.3. Evidencia del beneficio de la vitamina D: Conclusiones

Resulta difícil la evaluación crítica del beneficio que puede aportar la vitamina D en las diferentes situaciones clínicas. La mayoría de los datos proceden de estudios observacionales, útiles para generar hipótesis pero inadecuados para averiguar relaciones de causalidad. Además es arduo separar los efectos de las variables de confusión que se relacionan tanto con los resultados de salud y con el estatus de vitamina D, como son la actividad física, la ingesta de leche y la adiposidad. Pocas asociaciones de los estudios observacionales se han confirmado en los ensayos clínicos, que también incluyen suplementos de

calcio. Futuros ensayos clínicos, como el que se ha puesto en marcha por el Instituto Nacional de Salud americano (VITAL; ClinicalTrials.gov number, NCT01169259) que prevé reclutar 20.000 participantes con un seguimiento de cinco años y que se aleatorizarán a recibir 2000 UI/día de vitamina D o placebo intentarán clarificar los beneficios y riesgos de suplementos de vitamina D en muchas de las enfermedad arriba mencionadas.

Con los datos actuales, parece prudente que las personas de más de 60 años reciben suplementos de vitamina D de 800 a 2000 UI para reducir el riesgo de fracturas y caídas. Estas recomendaciones siguen una dirección semejante a las del Institute of Medicine de EEUU, que aconseja que los adultos sanos reciban 600 UI de vitamina D para mantener su salud ósea.¹³ En la misma publicación se indica que por las discrepancias de los estudios no se recomienda el uso de la vitamina D para otras indicaciones no relacionadas con el hueso.

1.6. INFECCIÓN VIH

Según estimaciones de ONUSIDA⁵⁶ hasta finales del año 2009 vivían en el mundo 33,3 millones de personas infectadas por VIH y de ellas el 52% eran mujeres. En ese mismo año 1,8 millones murieron a causa del SIDA. En nuestro país, durante el mismo periodo con una tasa de prevalencia del 0,4%, se ha estimado que vivían 130.000 personas infectadas y que fallecieron 1.600 personas. El perfil sociodemográfico de esta infección ha cambiado en España con respecto a los últimos años. Ha habido un incremento de casos entre hombres que tiene sexo con hombres, siendo en la actualidad la forma predominante de transmisión.

La infección por VIH se caracteriza por un deterioro progresivo de la función inmunitaria. Las intervenciones que mitiguen este deterioro inmunológico acaso frenen la progresión de la enfermedad y mejoran la calidad de vida. Esto último

se ha conseguido con el TAR, que ha convertido la infección por VIH en una enfermedad crónica.

1.6.1. Vitamina D y sistema inmunitario

La vitamina D puede representar una intervención para el restablecimiento del sistema inmune. Como se ha comentado, estudios recientes han aportado información respecto a los efectos beneficiosos de la vitamina D sobre la mortalidad, la disminución del riesgo cardiovascular y un efecto protector frente a determinados tipos de neoplasias.

El interés por la vitamina D en relación a infección por VIH proviene de sus propiedades inmunomoduladoras tras el descubrimiento de receptores nucleares de vitamina D en varias células, específicamente las del sistema inmune, como linfocitos T y B, monocitos y células dendríticas. En las células inmunitarias, la 25(OH)D se transforma localmente a 1,25(OH)D₂.⁸ Muchos experimentos *in vitro* confirman la acción de la forma activa de la vitamina D como un potente modulador del sistema inmune. Además, una falta de vitamina D se asocia con disfunción de los macrófagos e infección bacteriana.^{57,58} De hecho, en la era preantibiótica se empleaba en el tratamiento de infecciones.^{5, 58,59}

A pesar de estos conocimientos, quedan muchos aspectos por clarificar respecto al papel de la vitamina D y la infección VIH, y uno de ellos es cómo esta deficiencia puede afectar a la progresión de la enfermedad ⁵⁷⁻⁵⁹. Se han relacionado los niveles bajos de vitamina D y algunos polimorfismos de VDR con los recuentos reducidos de CD4, la actividad inmune, la presencia de anemia, la progresión de la enfermedad y con el incremento de la mortalidad.^{57, 60- 62}

Recientemente, se ha comunicado que los niveles bajos de vitamina D se relacionan con la progresión de la infección VIH y con la aparición de complicaciones relacionadas con la misma.⁶³ Por tanto, resulta de gran interés

conocer el posible papel de la vitamina D en prevenir o mitigar estas complicaciones.

1.6.2. Prevalencia de la deficiencia de Vitamina D en pacientes infectados por VIH.

En los últimos años se han publicado en distintos países datos de prevalencia de la deficiencia severa de vitamina D en población VIH, aunque cada trabajo ha seleccionado diferentes poblaciones y métodos de medición con distintos puntos de corte para su clasificación, por lo que resulta muy difícil realizar comparaciones y extrapolar conclusiones. Presentamos a continuación los principales estudios publicados. (Tabla 1).

Tabla 1: Prevalencia de vitamina D en pacientes infectados por VIH en los estudios publicados.

Autor	Periodo	País	% TARGA	n	Edad años	Mediana Vitamina D	Prevalencia
Van Den Bout y cols	2006 Enero-Agosto	Holanda	79%	252	41	19,63 ng/mL	29%(< 14ng/mL)
Stephensen et cols	2000	EEUU	No datos	238	20	8,09 ng/mL	87%(<15ng/mL)
Rodríguez y cols	2005 Primavera-Invierno	EEUU	81%	57	46	23 ng/mL	10,5%(<10ng/mL) 36,8%(<20ng/mL) 74,4%(<32ng/mL)
Calmy y cols	2007 Enero-Abril	Australia	100%	153	48	26,44 ng/mL	12%(<14ng/mL)
Seminari y cols	2001 Junio-Noviembre	Italia	100%	68	41	11,1 ng/mL	81,55(<18ng/mL)
Aparicio y cols	2004 Junio-Octubre	España	57%	30	35	11,4 ng/mL	46% (<10ng/mL) 86%(<20ng/mL)
Mehta y cols	1995-1997	Tanzania	0%	884	25	35,6 ng/mL	39,3%(<32ng/mL)
Mueller y cols	2009 Febrero-Octubre	Suiza	100%	211	37	No datos	Primavera 42%(<12ng/mL) Otoño 14%(<12ng/mL)
Wasserman y cols	Noviembre 2008 Enero 2009	EEUU	91,9%	62	48	No datos	11,3%(<10%) 41,9%(<20ng/mL) 75,8%(<30ng/mL)
Welz y cols	2008 Enero-Diciembre	UK	78%	1077	41	No datos	34,8%(<10ng/mL) 38,7%(<20ng/mL) 91,2%(<30ng/mL)
Dao y cols	2004-2006	EEUU	79,4%	672	41	No datos	29,7%(<20ng/mL) 70,3%(<30ng/mL)

Uno de los más importantes, fue el llevado a cabo en Holanda en 2006 por Van Den Bout y cols.⁶⁴ con 252 pacientes VIH positivos de ambos sexos. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D con una media de edad de 41 años fue del 29%, utilizando según el periodo estacional como valores de referencia 10 y 14 ng/mL. En el año 2000, el estudio REACH había descrito una prevalencia muy superior (87%).⁵⁹ Este trabajo se había realizado en población americana (238 adolescentes y jóvenes VIH seropositivos), empleando un punto de corte de 15 ng/mL. Otro estudio realizado en USA, fue el publicado por Rodriguez y cols.⁶⁵ con población de mediana edad (57 pacientes). La prevalencia fue de 10,5% y el punto de corte de 10 ng/mL.

En Australia, Calmy y cols.⁶⁶ encontró que el 12% de los 153 pacientes VIH positivos que estaban recibiendo TARGA tenían deficiencia de vitamina D, utilizando como valor discriminante 14 ng/mL.

Disponemos de 2 estudios realizados en países mediterráneos. Seminari y cols.⁶⁷ en un estudio realizado en Italia, comunicó una prevalencia de 81,25% entre 68 pacientes. Esta vez el punto de corte seleccionado fue 18 ng/mL. García Aparicio y cols.⁶⁸ publicó en el año 2006 los resultados de la prevalencia de deficiencia de vitamina D de un estudio realizado en España en 30 pacientes VIH asintomáticos. Utilizando el punto de corte de 10 ng/mL, obtuvo una prevalencia de 46%.

Mehta y cols.⁶² ha presentado los resultados de uno de los estudios con mayor número de sujetos (n=884) en pacientes *naïve*, el cual fue realizado en Africa (Tanzania). La prevalencia de la deficiencia de vitamina D con un punto de corte de 32 ng/mL fue de 39,3% y la deficiencia se asoció con mayor mortalidad y progresión de la enfermedad.

En los dos últimos años se han publicado los resultados de 4 cohortes clínicas, aunque de diseños diferentes y de dos ensayos clínicos.

La cohorte suiza⁶⁹ en un estudio muy bien diseñado para determinar el efecto

del tratamiento y de los cambios estacionales, ha encontrado una elevada prevalencia basal de deficiencia de vitamina D en 211 pacientes VIH positivos. La prevalencia fue del 42% en primavera y 14% en otoño, siendo el punto de corte de 12 ng/mL. Esta prevalencia era 6-15% mayor a la que presenta la población general suiza en invierno.⁷⁰

Otro estudio fue realizado en una cohorte urbana de asistencia privada limitada a hombres, cuya medición de vitamina D se realizó únicamente entre finales de otoño y comienzo del invierno (New York, situada a 40 grados de latitud norte). La mayoría de los pacientes estaban con carga viral indetectable⁷¹. Aunque la deficiencia de vitamina D fue de 41,9%, sólo en el 11,3% era severa (punto de corte 10 ng/mL).

En Londres, Weltz y cols.⁷² realizó el estudio transversal con mayor número de sujetos (1077 pacientes). Sólo 8,7% tuvieron valores óptimos de vitamina D y el 34,8% tuvo deficiencia severa (punto de corte 10 ng/mL). La *odds* de deficiencia severa de vitamina D fue 90% mayor en los pacientes tratados con EFV respecto a quienes no lo recibían. Otros factores que se asociaron fueron la etnia negra, estación de invierno y nadir de CD4 < 200 células/ μ L.

En el ensayo clínico Monet trial⁷³ se seleccionaron 219 pacientes de 12 países en Europa, Rusia e Israel que estaban con carga viral indetectable y que estuvieran recibiendo tratamiento con 2 ITIAN y ITINAN o IP y se aleatorizaron a recibir monoterapia con *darunavir/ritonavir* o terapia combinada de *darunavir/ritonavir* con dos análogos. Se midió la vitamina D en la visita basal y a las 96 semanas. En la determinación basal, los niveles bajos de vitamina D se relacionaron con el mes de calendario, raza diferente de la blanca y el uso de EFV. Es el primer estudio que demuestra que el cambio de una pauta basada en EFV a *darunavir/ritonavir* con o sin ITIAN puede aumentar los niveles de vitamina D (incremento medio del 27%). En la semana 96, la deficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL) no estaba relacionada con el tratamiento previo con EFV y sí con la raza negra y con el mes del calendario.

En este año, se han presentado los resultados del estudio SUN.⁷⁴ A diferencia

de los estudios anteriores, el número de la población es mucho mayor (n=672), compara la insuficiencia o deficiencia de la vitamina D de adultos infectados por VIH, siguiendo los criterios actuales de la clasificación del estatus de vitamina D, con los de la población general de USA (NHANES) y realiza un análisis exhaustivo de los potenciales factores de riesgo para la deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Aunque las tasas de deficiencia o insuficiencia de vitamina D 29,7% y 70,3%, respectivamente, con unos puntos de corte de 20 y 30 ng/mL eran elevadas, se halló que eran menores que en la población general estudiada. La *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D fue mayor en negros, hispanos, sujetos con mayor IMC, menor ejercicio o que padecían hipertensión. Se observó la asociación de *efavirenz* con una elevada *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, un hallazgo que reproducía los de series de casos y pequeñas cohortes clínicas anteriores.^{71, 75-78} Esta asociación no se observó con nevirapina, dato éste concordante con un pequeño estudio longitudinal.⁷⁹ Otro hallazgo de este estudio fue la asociación tanto de ritonavir o tenofovir con niveles elevados de 25(OH)D.

Datos de un nuevo fármaco de la familia de ITINAN (*rilpivirina*) con respecto a su posible efecto sobre el metabolismo de la vitamina D se comunicaron en la *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* como resultado de la información obtenida del ensayo clínico ECHOIII⁸⁰. En este ensayo clínico se compara la eficacia y seguridad de *rilpavirina* con respecto a *efavirenz* en pacientes naïve. Con este nuevo fármaco no hubo un descenso significativo de los niveles de 25(OH)D₃ a las 48 semanas del inicio del tratamiento, mientras que si se observó con *efavirenz* (-0,6 versus -6,2 ng/mL).

1.6.3. Patogenia del déficit de Vitamina D en pacientes con infección por VIH

En la época previa al TARGA, pocos estudios mencionaban alteraciones del metabolismo en el paciente infectado por VIH y ha sido recientemente cuando se ha confirmado que estos pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar osteoporosis y baja densidad mineral. Se ha atribuido a varios factores, entre

los que se encuentra la carencia de la vitamina D.⁸¹

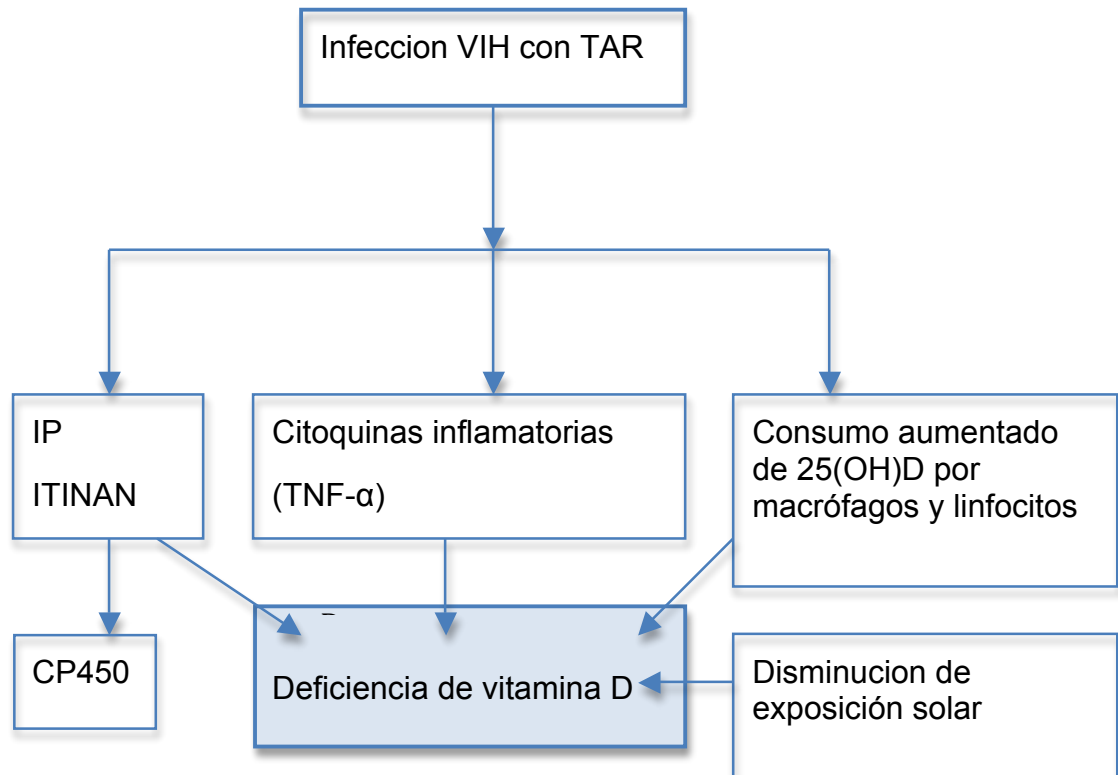
La deficiencia de vitamina D en el paciente infectado por VIH puede obedecer a varios factores, entre otros una escasa producción cutánea de vitamina D₃, una menor absorción intestinal, pero también puede estar en relación con el aumento en la hidroxilación de 25(OH)D a su forma activa 1,25(OH)₂D, lo que se traduciría en unos niveles plasmáticos de 25(OH)D menores o al catabolismo aumentado de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D a ácido calcitrico, que es un metabolito biológicamente inactivo.

1.6.3.1. Efecto del propio VIH

En pacientes infectados por VIH, la hipovitaminosis D se atribuye no sólo a los factores clásicos prevalentes en la población general como la malnutrición, ejercicio, etnia, la edad avanzada y la inadecuada exposición solar, sino también a factores relacionados con el VIH y a algunos antiretrovirales. Así, aunque la deficiencia de vitamina D se ha observado en ausencia de tratamiento antirretroviral, tiende a ser mas común en pacientes que reciben TARGA.^{65,82} Sólo se ha publicado un estudio en el que los niveles de 25(OH)D estaban significativamente mas bajos en pacientes naïve con respecto a los tratados con TARGA⁸³ y se atribuyó a que los pacientes sin tratamiento estaban con peor estado de nutrición.

Para explicar la deficiencia en VIH- positivos se han propuesto varios mecanismos (Figura 4):

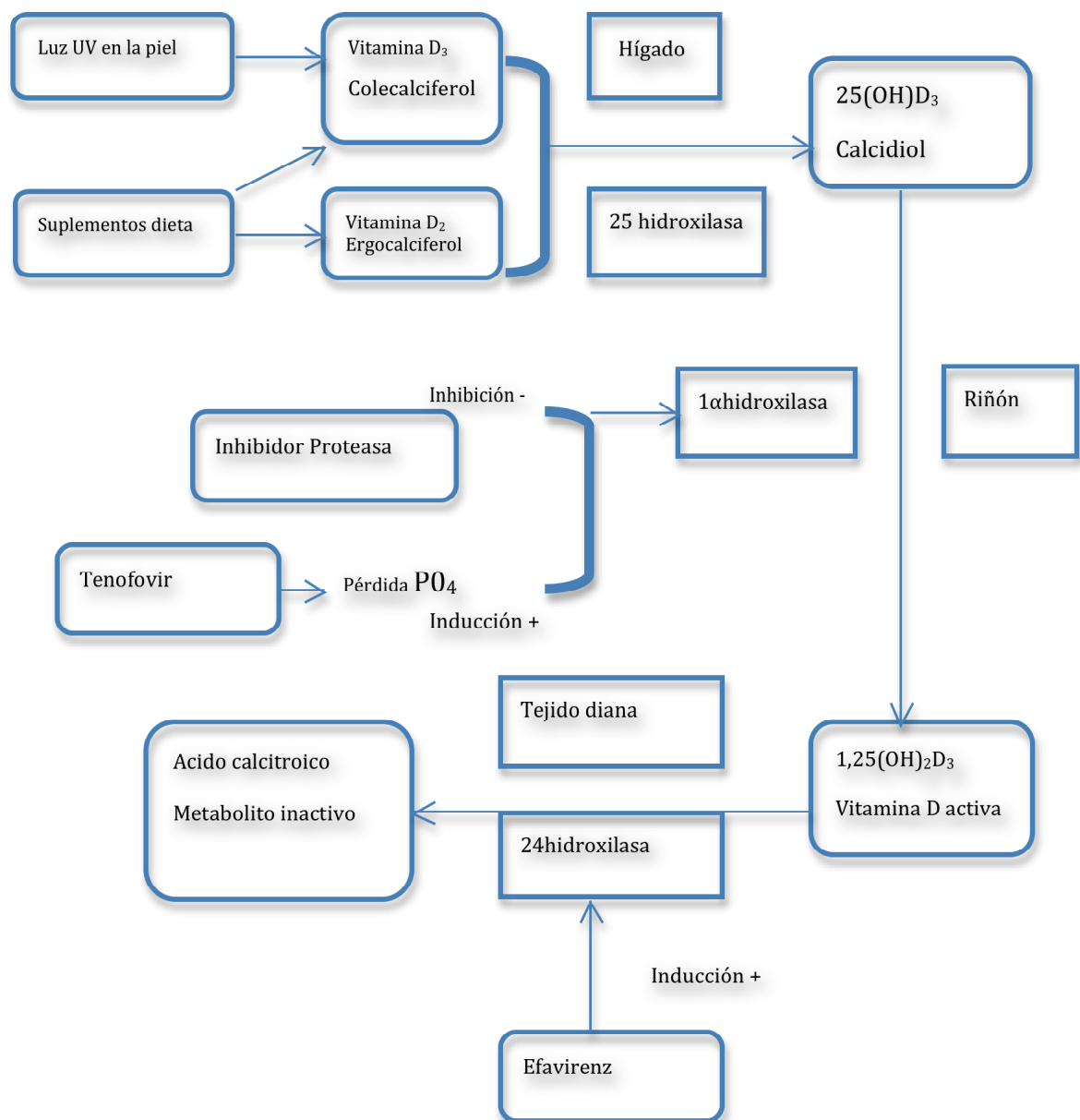
Figura 4. Mecanismos de hipovitaminosis D en pacientes infectados por VIH (adaptado de Conrado T. Arq Bras Endocrinol Metab 2010).



El mismo virus VIH puede provocar descenso en los niveles de 25(OH)D por varios mecanismos. Los niveles pueden descender por el efecto inhibitorio de las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ,⁸⁴ pero también se consume 25(OH)D tanto por los macrófagos como los linfocitos a medida que la enfermedad progresa. Además, se utiliza en la maduración y proliferación de los linfocitos T.⁵⁸

1.6.3.2. Efecto del tratamiento antirretroviral

Figura 5. Efecto del TARGA en el metabolismo de la vitamina D (adaptado de Overton E.T. Curr Infect Dis Resp 2011).



Tanto los IP como los ITINAN interfieren en el metabolismo de la vitamina D.^{85, 86} Los IP bloquean la hidroxilación de 25(OH)D y la bioactivación de 1,25(OH)₂D,^{28,58,86} mientras que ITINAN incrementan el metabolismo de

25(OH)D y de 1,25(OH)₂D.⁶⁴

In vitro, los IP, muestran una intensa actividad de inhibición de 1-α y 25-hidroxilasa en el metabolismo de la 25-hidroxilasa y de la 1.25-hidroxilasa, lo que podría conllevar a un descenso en los niveles de 1,25(OH)₂D.⁸⁶ Esto puede explicar la elevación en los niveles de PTHi que suelen presentar los pacientes tratados con IP.⁶⁴

Los IP y especialmente *ritonavir* son inhibidores competitivos de CYP3A4, el cual es responsable de la 24-hidroxilación.⁷¹ La inhibición competitiva de 24-hidroxilación a nivel del CYP3A4 puede explicar el menor descenso observado entre los pacientes que reciben IP con respecto a los que toman ITINAN. Además, *ritonavir* es un inhibidor de 1α-hidroxilasa que es responsable de la conversión de 25(OH)D. Consecuentemente los pacientes que reciben *ritonavir* tiene adecuados niveles de 25(OH)D y bajos niveles de 1,25(OH)₂D.⁸⁶

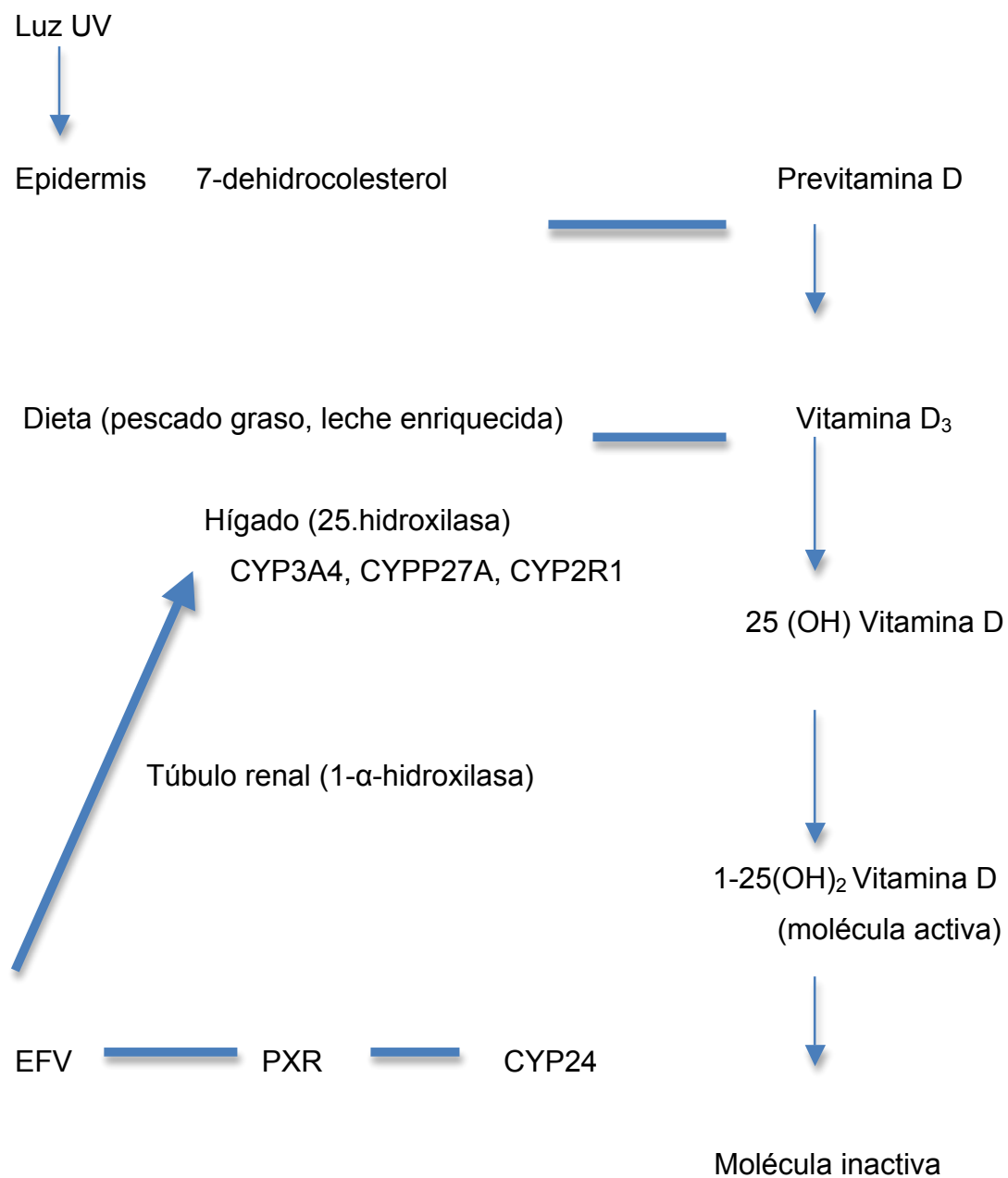
También se ha visto que el tabaco tiene un efecto sinérgico, por inducción del CYP3A4.⁸⁷

EFV es un potente inductor de CYP3A4. Recientemente, se ha demostrado en modelos *in vitro* que induce la expresión de CYP3A4,⁸⁸ que se ha relacionado con la 25-hidroxilación de la vitamina D.⁸⁹ EFV además produce un descenso en la concentración de 25(OH)D al aumentar el catabolismo de 25(OH) hacia la producción de calcitriol.⁶⁴ Se ignora si la deficiencia de vitamina D inducida por EFV se debe a polimorfismos genéticos de enzimas relacionadas con el metabolismo de la vitamina D o a la farmacocinética del EFV.

La inactivación de vitamina D es catalizada por CYP24, que es inducible por la activación del receptor X del pregnane (PXR: *pregnane X receptor*) (Figura 6). Esta es la vía por la que EFV produce la inducción del CYP24.^{75,90,91} El PXR activado forma un heterodímero con el RXR (*Retinoid X Receptor*) estimulando la XREM, región estimuladora específica del gen del CYP3A4. La estimulación de la XREM posibilita la cooperación con otras regiones del gen para terminar dando como resultado un incremento en la transcripción y expresión de la

CYP3A4.⁷¹ Su efecto es similar al observado con rifampicina y fenobarbital.⁹¹ Esto es consistente con el papel en la iniciación del catabolismo de 1,25(OH)₂D, conocido como autoinducción de vitamina D.

Figura 6. Mecanismos implicados de *efavirenz* en el metabolismo de la vitamina D (adaptada de Gyllesten K. AIDS 2006).



La administración de *tenofovir* se ha asociado con niveles elevados de 25(OH)D. *Tenofovir* puede producir disfunción renal por afectación del túbulo proximal. Este es el mecanismo plausible por el que puede disminuir la hidroxilación de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, de modo que se detectan niveles espurios normales de 25(OH)D con niveles bajos de 1,25(OH)₂D^{60,81} e incremento de PTHi.⁹²

Disponemos de datos de cinco estudios transversales que muestran que el uso de TARGA basado en ITINAN se asocia con bajos niveles de vitamina D.^{64,65,71,72,74} Además, disponemos de evidencias mas sólidas procedentes de tres estudios de cohortes, 2 retrospectivos y 1 prospectivo realizados en pacientes *naïve*^{77,69,78} y de dos ensayo clínicos (uno el que se aleatorizaba a recibir una pauta de monoterapia basada en *darunavir/ritonavir* o *darunavir/ritonavir* con 2 ITIAN⁷³ y el otro que comparaba *efavirenz* con *rilpivirina* en pacientes *naïve*).⁸⁰ En los tres estudios de cohortes con pacientes *naïve* el hecho de iniciar el TARGA con EFV se asoció con un descenso significativo de 25(OH)D y como se ha comentado en el ensayo clínico el cambio de EFV a *darunavir/ritonavir* llevó a un incremento de los niveles de 25(OH)D.

Hasta este último año no se disponían de evidencias en los ensayos clínicos sobre la posible relación causal de EFV con el descenso en los niveles de 25(OH)D. Estas evidencias las han aportado los ensayos clínicos Monet⁷³ y ECHOIII⁸⁰. Otros tipos de estudios como son los estudios de cohortes ya habían anticipado estos hallazgos. Comentamos a continuación dos estudios longitudinales en pacientes *naïve* en los que se midió el efecto de iniciar tratamiento con EFV.

Conesa-Botella y cols.⁷⁸ realizó en Bélgica determinaciones basales y a los 12 meses de iniciar el TARGA en 87 pacientes infectados por VIH. La frecuencia de deficiencia de vitamina D (punto de corte 20 ng/mL) aumentó al año de inicio de TARGA de 43,7% al 47% y el riesgo de tener 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL se incrementó 3 veces en los que tomaban ITINAN.

T Brown y cols.⁷⁷ en otro estudio de similares características realizado en

Baltimore en 87 pacientes observó un descenso a los 6-12 meses del 20% vs. 2% en los niveles de 25(OH)D a los 6 meses-12 meses del inicio de EFV con respecto a las pautas sin EFV, siendo la deficiencia de vitamina D de 48% vs. 31% (punto de corte 15 ng/mL) y la razón de prevalencia tras el inicio del tratamiento en el análisis multivariable de hipovitaminosis D (< 15 ng/mL) de 1,8 (IC 95% 1.2-2,8).

Aunque un estudio, ha demostrado incremento en los niveles de 25(OH)D con suplementos de vitamina D,⁹³ son necesarios estudios a mayor escala para determinar el impacto de los suplementos de vitamina D en la prevención de comorbilidades, como la osteoporosis, osteopenia y enfermedad cardiovascular en adultos infectados por VIH.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Las personas de mediana edad con infección VIH han aumentado su supervivencia por la disponibilidad del TARGA y otras mejoras del tratamiento derivadas del mayor conocimiento de la infección.

Sin embargo, su riesgo de presentar comorbilidad ha aumentado y se ha relacionado con el estado proinflamatorio relacionado con la exposición prolongada al virus y al tratamiento antirretroviral. Esta comorbilidad es la habitual en personas que van envejeciendo e incluye la fragilidad, la aparición de fracturas, el desarrollo de la resistencia a insulina, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, la aparición de neoplasias no definitorias de SIDA y la instauración del deterioro cognitivo.⁹⁴⁻⁹⁸ Muchas de estas complicaciones se han asociado con la deficiencia de vitamina D.

Recientemente, se ha relacionado los bajos niveles de vitamina D con la progresión de la enfermedad VIH-SIDA y con sus complicaciones.⁶² La importancia de la deficiencia de vitamina D con respecto a la mortalidad global, y a la mortalidad asociada a SIDA ha quedado puesta de manifiesto por la cohorte EuroSIDA⁹⁹ recogiendo datos de 20.000 sujetos. Observaron que los pacientes cuyos niveles de vitamina D estaban en el tercil medio o superior con respecto al inferior tenían menor riesgo de progresión clínica. En estos pacientes se redujo la tasa de mortalidad global en un 32% [0.68 (IC 95%: 0.47-0.99) y 44% respectivamente [0.56 (IC 95%: 0.37-0.8)] y en la de mortalidad relacionada con SIDA en un 42% [0.58 (IC 95% CI: 0.39-0.87)] y 39% [0.61 (IC%: 0.40-0.93)].

Diferentes trabajos han documentado bajos niveles de vitamina D en la población infectada por VIH.^{60,65,69,71,72,74,75,81,85} Los datos proceden de serie de casos y de estudios transversales, en alguno de ellos con gran número de pacientes. En todos los estudios, los pacientes son ambulatorios.

No se tienen datos, sin embargo a excepción del estudio SUN⁷⁴, acerca de los factores asociados con el déficit de vitamina D en pacientes infectados por VIH. En los trabajos publicados no están representados los pacientes VIH residentes en España; la única excepción que disponemos es la de una serie de casos recogida por García Aparicio y cols. en el año 2006.⁶⁸

Por este motivo, en este proyecto de investigación vamos a determinar la prevalencia y el estatus de la vitamina D en adultos infectados por VIH residentes en una población de España (a 40 grados de latitud norte) en la era de la terapia antirretroviral de gran actividad y lo vamos a comparar con los resultados de la población española no VIH de la misma edad y área geográfica¹⁰⁰. Mediante un cuestionario evaluaremos la influencia del aporte de vitamina D, del uso de filtros, de la utilización de cámaras de rayos UV y del tiempo de exposición solar en los niveles de 25(OH)D. Además, analizaremos los factores de riesgo que en la población general se asocian a carencia de vitamina D. De forma especial, vamos a determinar la influencia de la etnia y si el TARGA o el tipo de antirretroviral interfiere en el metabolismo de vitamina D.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo principal

Calcular la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL) y de la insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) ajustadas por edad, sexo y tipo de etnia en la población infectada por VIH.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Comparar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D con la de población española de misma edad y área geográfica.
2. Examinar en un subgrupo de pacientes el efecto del ejercicio, la dieta y la exposición solar en los niveles de vitamina D.

3. Identificar los potenciales factores de riesgo para la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, incluyendo el estudio de nutrición, comorbilidades, fármacos antirretrovirales empleados y otros factores relacionados con la infección por VIH.
4. Determinar la prevalencia de PTHi y su relación con los diferentes tratamientos antirretrovirales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Estudio observacional transversal de una cohorte clínica de base poblacional

de pacientes infectados por VIH.

3.2. Lugar de realización del estudio

El Hospital Severo Ochoa es un hospital público, perteneciente al Sistema Nacional de Salud y está situado en Leganés, en el suroeste de Madrid. Leganés se localiza geográficamente a una latitud 40 Norte y recibe anualmente 2.796 horas de sol. Atiende a una población aproximada de 188.000 habitantes y es el 5º municipio de mayor población de la Comunidad de Madrid después de Madrid, Móstoles, Alcalá de Henares y Fuenlabrada.

3.3. Pacientes

3.3.1. Población diana

Los resultados de este estudio deben ser extrapolables a todos los pacientes con infección VIH de la Comunidad de Madrid.

3.3.2. Población accesible

Pacientes con diagnóstico de infección VIH, que estaban siendo atendidos en la consulta de enfermedades infecciosas del Hospital Severo Ochoa. En el año 2010, han acudido para seguimiento por la infección VIH, al menos en una ocasión, 450 pacientes. Los pacientes ambulatorios que acuden a las consultas de VIH en nuestro país son, en general, representativos de todos los pacientes con dicho diagnóstico.

3.3.3. Población elegible

Los 352 sujetos elegibles se reclutaron en las visitas programadas de la

consulta de enfermedades infecciosas del Hospital Severo Ochoa y eran pacientes infectados por VIH, mayores de 18 años, sin enfermedad clínicamente aparente, naïve al tratamiento antirretroviral o que estuvieran expuestos a combinaciones de fármacos antiretrovirales.

Se excluyeron los pacientes que estuvieran recibiendo tratamientos con bifosfonatos, suplementos de vitamina D u otros tipos de tratamientos para alteraciones del metabolismo óseo. También se excluyeron aquellos sujetos que habían tenidos menos de 2 visitas durante el periodo del estudio.

3.4. Mediciones y Variables

Se revisaron para el estudio tanto los datos procedentes de los análisis de laboratorio como los derivados de la exploración física y los obtenidos de una encuesta nutricional y de hábitos de vida.

En todos los pacientes, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2010, se determinaron en las extracciones que tenían programadas la medición de calcidiol (25OH)D y de PTHi en plasma, además de incluir en las extracciones los perfiles bioquímicos habituales (lipídico, renal, hepático y óseo), el recuento de CD4+ y la viremia del VIH. La estimación del filtrado glomerular se calculó con la fórmula de MDRD reducida.

Los resultados de los análisis de laboratorio se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas y de los registros de la base de datos. La base de datos para el registro de los sujetos de la cohorte clínica fue financiada para su creación con una beca FIPSE (Proyecto 31/06/2000 FIPSE) y ha obtenido el informe favorable del CEIC.

3.4.1. Variables

3.4.1.1. Variables demográficas

Como variables demográficas se recogieron la edad, la etnia, el sexo y la

región geográfica de procedencia.

3.4.1.2. Variables antropométricas

Se recogieron el peso, la talla, la medida del pliegue tricipital y la circunferencia muscular del brazo.

3.4.1.3. Variables de comorbilidades

Se evaluaron para el estudio las siguientes comorbilidades:

- 1) hipertensión arterial, definida por el promedio de dos o mas lecturas tomadas en diferentes días de la tensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg ó que estuvieran recibiendo fármacos antihipertensivos.
- 2) el diagnóstico de diabetes mellitus se estableció por una concentración de glucemia basal en ayunas > 126 mg/dl o información documentada del uso de hipoglucemiantes o insulina y la de la resistencia a insulina por el test HOMA $\geq 3,8$, mediante la fórmula $[\text{Insulina } \mu\text{U/mL} \times \text{Glucosa mg/ml}/18)/22,5]$.
- 3) el diagnóstico de infección crónica por el virus de hepatitis C se definió por la presencia de un test serológico positivo o la presencia de viremia en plasma y el de la infección crónica por virus de hepatitis B por la presencia de antígeno de superficie.
- 4) Nivel GPT (se consideraron como valores anormales aquellos superiores a 40 UI).
- 5) Filtrado glomerular (estimándose por la fórmula MDRD reducida y se consideró que estaba alterado cuando su valor era inferior a 60

mL/min/1,73m²).

- 6) La dislipemia se definió de forma independiente con las concentraciones al menos en 2 ocasiones de HDL inferior 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres, colesterol total > 240 mg/dL y triglicéridos: > 150 mg/dL o diagnóstico previo de dislipemia y tratamiento con hipolipemiantes o dieta.
- 7) Se consideró que tenían habito tabáquico cuando fumaban como mínimo diez cigarros al día.
- 8) La definición de obesidad se basó en el índice de masa corporal (kg/m²), utilizándose los criterios de la OMS para su clasificación: peso bajo IMC < 18,5, peso normal IMC 18,5-24,9, sobrepeso IMC 25-29,9 y Obesidad IMC ≥ 30. Además se registró la administración de fármacos que pudieran alterar los niveles de vitamina D como los anticonvulsivantes.

3.4.1.4. Variables relacionadas con la infección por VIH

Para la evaluación de las variables relacionadas con el VIH se recogieron las siguientes: grupo de transmisión, nadir de CD4+, estadiaje de la enfermedad por VIH (según la clasificación del CDC 1992), tiempo en años desde el diagnóstico de la infección, recuento de CD4+, carga viral en plasma del VIH, duración en años de exposición a antiretrovirales y tratamiento antirretroviral en el momento de realizar la extracción analítica.

3.4.2. Métodos de laboratorio

Los valores de 25(OH)D en suero se determinaron mediante electroquimioluminiscencia en un equipo Cobas e 411 (Roche), con una sensibilidad analítica de 4 ng/mL y un coeficiente de variabilidad intraanalítica de 4,1-5,7% e interanalítica de 6,6-9,9%. Este método de determinación de

vitamina D ha sido validado con los métodos de cromatografíaa líquida acoplada a espectrómetro de masas ($r=0,92$) y radioinmunoanálisis ($r=0,859$). Se determinaron las concentraciones de PTH intacta en plasma mediante análisis inmunométrico con detección quimioluminiscente en un equipo Immulite2000© (Siemens), con límites de normalidad establecidos en 12-65 pg/mL, una sensibilidad analítica de 3 pg/mL y una imprecisión total entre 4,2 y 8,8% expresada como coeficiente de variación.

Determinamos el recuento de CD4 con citometría de flujo y la carga viral de VIH por PCR en tiempo real (Taqman©), considerándose indetectable < 50 copias HIV-1 RNA/ml. El resto de los análisis bioquímicos se determinaron con técnicas estándares automatizadas.

3.5. Definición de deficiencia o insuficiencia de vitamina D y elevación de los niveles de PTHi

En base a estudios previos, utilizamos como punto de corte < 30 ng/ml en la insuficiencia y < 20 ng/ml en la deficiencia de vitamina D.

Consideramos que la PTHi por el método de quimioluminiscencia estaba elevada cuando su nivel en plasma estaba por encima de 66 pg/mL (12-65 pg/mL).

3.6. Subestudios

3.6.1. Subestudio 1. Comparación con la población general

Con objeto de realizar un análisis comparativo de la prevalencia de vitamina D de los sujetos del estudio infectados por VIH con los de la población española

de misma edad y área geográfica hemos recogido los datos publicados por M. Calatayud y cols.¹⁰⁰ En la publicación se presentan los resultados de población residente en España, cuyas características principales eran que se trataba de un estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid al final de primavera e inicio del verano, en personal sanitario, la raza era caucásica hispana y no tenían ninguna comorbilidad que pudiera interferir con la determinación de la vitamina D.

3.6.2.Subestudio 2. Estudio nutricional y hábitos de vida.

En nuestro estudio, un grupo de sujetos de la población seleccionada (92 sujetos) aceptó participar en un subestudio nutricional y de hábitos de vida. Mediante una encuesta nutricional y de hábitos de vida no validada administrada por una especialista en Nutrición se obtuvo la información del tiempo de exposición solar, uso de cabinas de rayos UVA, la ingesta de vitamina D en la dieta, suplementos polivitamínicos, el uso de filtros solares y la realización de ejercicio (Anexo). La cantidad diaria recomendada de vitamina D (CDR) fue calculada siguiendo las recomendaciones de la OMS (5 µg para personas menores de 50 años; 10 µg para personas entre 50 y 65 años y 15 µg para personas con mas de 65 años).

En estos pacientes además se les realizó una valoración del estado de nutrición mediante el protocolo de evaluación nutricional propuesto por Chang y cols.,¹⁰¹ basado en los resultados de 5 variables (tres antropométricas, una bioquímica y una inmunológica). Las variables antropométricas evaluables fueron el porcentaje del peso ideal, el pliegue del tríceps y la circunferencia muscular del brazo. La determinación de la albúmina y del recuento global de linfocitos fueron las otras dos variables que se analizaron. Se consideró que no existía afectación en las medidas antropométricas con los siguientes criterios: % del peso ideal si este era menor del 10%; pliegue del tríceps si era ≥ 5 mm en hombres o $\geq 9,4$ mm en mujeres y circunferencia muscular del brazo cuando era $\geq 23,6$ cm en hombres y $\geq 19,5$ cm en mujeres. La referencia en la

determinación de la cifra de albúmina fue 3,5 mg/dL y el recuento global de linfocitos mayor de 1500/mm³ Este protocolo de evaluación permite clasificar la desnutrición en leve, modera, severa y proteica, calórica o mixta.

3.7. Análisis estadístico.

Tras la finalización de la recogida de datos e introducción en la base de datos hemos realizado un proceso de depuración de la base de datos.

Se ha realizado el estudio descriptivo de todas las variables mediante medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico) en el caso de variables cuantitativas y distribución de porcentajes en el caso de cualitativas, comparando los resultados entre los diferentes grupos. Se han realizado las pruebas de normalidad (con el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) para definir los métodos estadísticos a utilizar.

Realizamos la estimación con intervalos de confianza del 95% de la prevalencia de deficiencia (< 20 ng/ml) e insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/ml) global y ajustada por edad, etnia y sexos.

La variable fosfatasa alcalina (como medida del remodelamiento óseo) se clasificó en cuartiles con objeto de determinar factores asociados en el análisis multivariable y lo mismo se hizo con la variable PTHi. Se excluyeron para el análisis de la fosfatasa alcalina a aquellos sujetos con GPT ≥ 40 UI.

Debido a las variaciones estacionales en las concentraciones de la vitamina D, la variable periodo estacional fue categorizada en las cuatro estaciones climáticas. Debido a la asociación de deficiencia de vitamina D con las diferentes razas y zonas geográficas se categorizó la etnia en tres categorías: negra, blanca y sudamericana,

Los pacientes se dividieron en terciles por los niveles de vitamina D. La comparación de las variables cualitativas se realizó con el método de Chi-cuadrado, a partir de las tablas de contingencia; la prueba exacta de Fisher se aplicó cuando alguno de los valores esperados fue inferior a 5, y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis si las variables eran continuas.

La correlación entre los niveles de 25(OH)D y PTH, fosfatasa alcalina o CD4+ se realizó con el test de correlación de Spearman y mediante el análisis de la varianza (ANOVA) se determinó si había diferencias significativas de la concentración de PTHi con diferentes tratamientos antiretrovirales.

Estudiamos en el subgrupo de sujetos que realizaron la encuesta nutricional la influencia de la exposición solar, el ejercicio, la ingesta en la dieta de vitamina D, el uso de filtros solares y las cámaras de rayos UVA en los niveles de vitamina D. También relacionamos el grado y tipo de desnutrición con los niveles de vitamina D.

Hemos analizado las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, grupo de transmisión, región geográfica y etnia, periodo estacional, VHC, VHB, HTA, diabetes mellitus y resistencia a insulina, filtrado glomerular, elevación de GPT, dislipemia, filtrado glomerular nadir de CD4+, tiempo en años desde la infección VIH, duración de exposición a antiretrovirales, estadiaje de infección VIH, CD4+ y carga viral VIH en el momento del estudio, tipo de TARGA (basado en IPs, NNRTI o NRTI) y el tipo de NRTI (*tenofovir*, *abacavir*). La diferencia entre porcentajes fue determinado por el test de Chi-cuadrado (cuando se vulneraron sus condiciones de aplicabilidad el test exacto de Fisher), el t-test para medias y la U-Mann-Whitney para medianas.

Analizamos el efecto de los posibles factores predictores de deficiencia o insuficiencia de vitamina D mediante el empleo de modelos de regresión logística. Para la inclusión de las variables en el modelo multivariable de regresión logística se utilizó un valor de la significación estadística de una $p < 0,20$. Posteriormente mediante el procedimiento de eliminación regresiva ("*backward elimination*") se seleccionó el modelo reducido. Para incluir todos

los casos en el análisis multivariable, los valores desconocidos se remplazaron por los imputados mediante el algoritmo EM (esperanza-maximización). Se utilizó la regresión lineal múltiple para determinar la diferencia en el cambio de los niveles de vitamina D con las mismas variables del modelo simplificado de la regresión logística.

Se consideró que hubo significación estadística se alcanzará cuando la p fue menor de 0,05 en el contraste bilateral. Se utilizará el programa SPSS versión 15.0 para realizar el análisis estadístico.

4. RESULTADOS

4.1. Característica de la población del estudio.

Los 352 pacientes del estudio se reclutaron, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2010, de la cohorte clínica de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del H. Severo Ochoa. Eran predominantemente hombres (67%), de etnia blanca (84,9%), transmisión sexual (54,2%) y tenían una mediana de edad de 44 años (rango intercuartílico 39-49 años). La mediana del recuento de CD4+ fue de 501 cel/mm³ (rango intercuartílico 334-685 cel/mm³), 78,7% tenían la carga viral suprimida (carga viral VIH < 50 copias/mL) y 89,5% estaban recibiendo tratamiento antirretroviral (tabla 2).

Tabla 2. Características basales de la población del estudio

Características	Número	Porcentaje
Sexo		
Hombre	236	(67)
Mujer	116	(33)
Edad (años)		
Mediana (RIQ)	44	(39 – 49)
≤ 29	18	(5,1)
30-39	79	(22,4)
40-49	171	(48,6)
≥ 50	84	(23,9)
Raza/región		
Caucásica	299	(84,9)
Negra	30	(8,5)
Sudamericana	23	(6,5)
Categoría de riesgo de transmisión		
Ex ADVP	155	(44)
Heterosexual	137	(38,9)
Homosexual	54	(15,3)
Otros	6	(1,7)
IMC		
Mediana (RIQ), kg/m ²	23,81	(21,95 – 25,80)
≤ 25 kg/m ²	233	(66,2)
25,01-29,99 kg/m ²	96	(27,3)
≥ 30 kg/m ²	23	(6,5)
Recuento de CD4 T basal		
Mediana (RIQ) cel/mm ³	501	(334 – 685)
≤ 199 cel/mm ³	36	(10,2)
200-350 cel/mm ³	62	(17,6)
≥ 350 cel/mm ³	254	(72,2)
Recuento de CD4 nadir		
Mediana (RIQ) cel/mm ³	188	(80 – 285)
≤ 199 cel/mm ³	188	(53,4)
200-350 cel/mm ³	116	(34)
≥ 350 cel/mm ³	48	(13,6)
Carga viral copias/mL		
Mediana (RIQ), copias/mL	49,5	(49,5 – 49,5)
< 50 copias/mL	277	(78,7)
≥ 50 copias/mL	75	(21,3)
Exposición a TAR		
Naïve	37	(10,5)
Exposición actual	315	(89,5)

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivo 1: Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los pacientes infectados por VIH

Un único laboratorio midió los niveles de vitamina D en plasma. La mediana de los niveles de vitamina D fue 22 ng/mL (rango intercuartílico 14,22-31,7 ng/mL) y las muestras fueron clasificadas según el nivel de vitamina D en terciles: el tercil inferior [niveles de 25(OH)D por debajo de 14,99 ng/mL] englobó a 93 personas (26,42%); el tercil intermedio [niveles entre 15 y 30 ng/mL], a 159 participantes (45,17%), y el tercil superior [niveles por encima de 30 ng/mL], a 100 (28,41%) (tabla 3).

La mediana de edad fue similar en los terciles (45 años en el inferior; 43 en el intermedio; y 45 en el superior; $p=0,27$), así como el recuento de CD4 (527 células/mm³ en el inferior; 487 células/mm³ en el intermedio; y 505 células/mm³ en el superior; $p=0,13$).

El tercil inferior tuvo una proporción significativamente más baja de incluir a personas de raza blanca (74,1,9% frente a 87,4% en el intermedio y 91% en el superior; $p=0,001$), de ex-adictos a drogas por vía parenteral (30,6% frente a 38,4% en el intermedio y 63% en el superior; $p<0,0001$), de extracciones realizadas en la estación de verano (7,1% frente a 22,6% en el intermedio y 37% en el superior; $p<0,0001$). Además en este grupo la proporción de pacientes con TAR era menor (85,9% frente a 86,8% en el intermedio y 98% en el superior estaban recibiendo TAR; $p=0,006$). La proporción de pacientes con carga viral suprimida era más baja en el tercil medio ($p=0,001$).

Tabla 3:Características demográficas por terciles de niveles de vitamina D

	Bajo (<15) N=93	Medio (15-30) N=159	Alto (>30) N=100	p
Sexo				0,043
Hombre	58,4%	74,2%	34%	
Mujer	41,2%	25,8%	66%	
Raza/región				0,001
Caucásica	74,1%	87,4%	91%	
Negra	17,6%	7,5%	1%	
Sudamericana	8,2%	5%	8%	
Transmisión				0,0001
Ex ADVP	30,6%	38,4%	63%	
Heterosexual	54,1%	38,4%	27%	
Homosexual	12,9%	21,4%	9%	
Otros	2,4%	1,9%	1%	
Estación				0,0001
Verano	7,1%	22,6%	37%	
Otoño	20%	35,2%	58%	
Primavera	35,3%	20,8%	1%	
Invierno	37,6%	21,4%	4%	
Tratamiento				0,006
Sí	85,9%	86,8%	98%	
No	14,1%	13,2%	2%	
Edad (años)				0,273
Mediana (RIQ)	4 (38-50)	43 (37,5-49)	45 (40-49)	
CD4 cel/mm ³				0,383
Mediana (RIQ)	527 (341-722)	487(317,5-671)	505 (363-662,5)	

La prevalencia ajustada por edad, sexo y raza (figura 7 y 8) de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL) fué de 44 % (IC95% 38,8-49,4%) y de insuficiencia o deficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) de 71,6% (IC95% 66,9-76,3%). Únicamente se consideró óptima (≥ 30 ng/mL) en el 28,4% (IC95% 23,7-33,1%).

Figura 7. Prevalencia de insuficiencia de Vitamina D

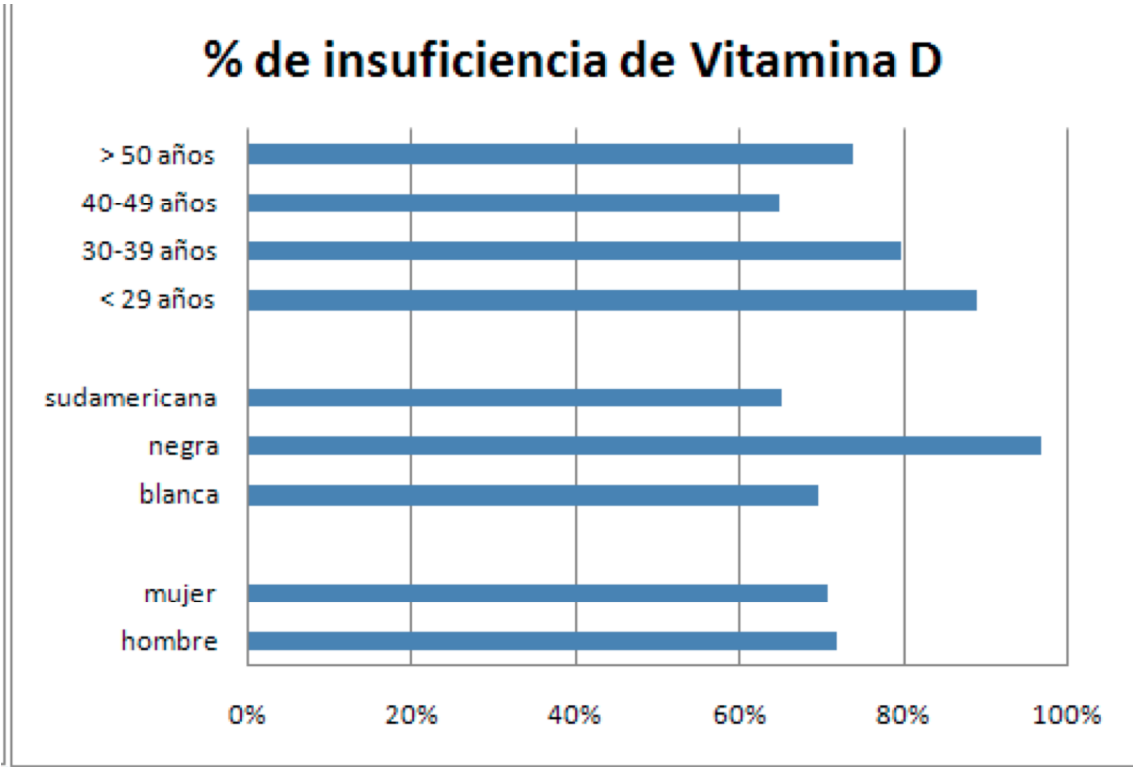
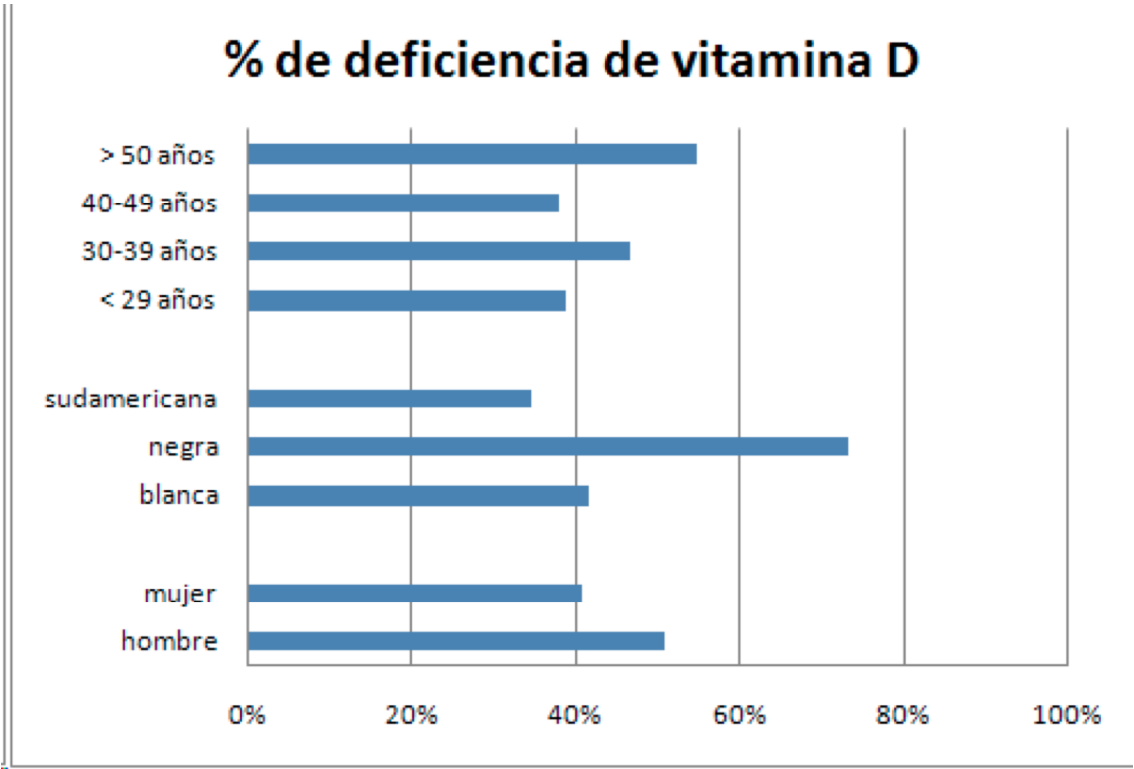


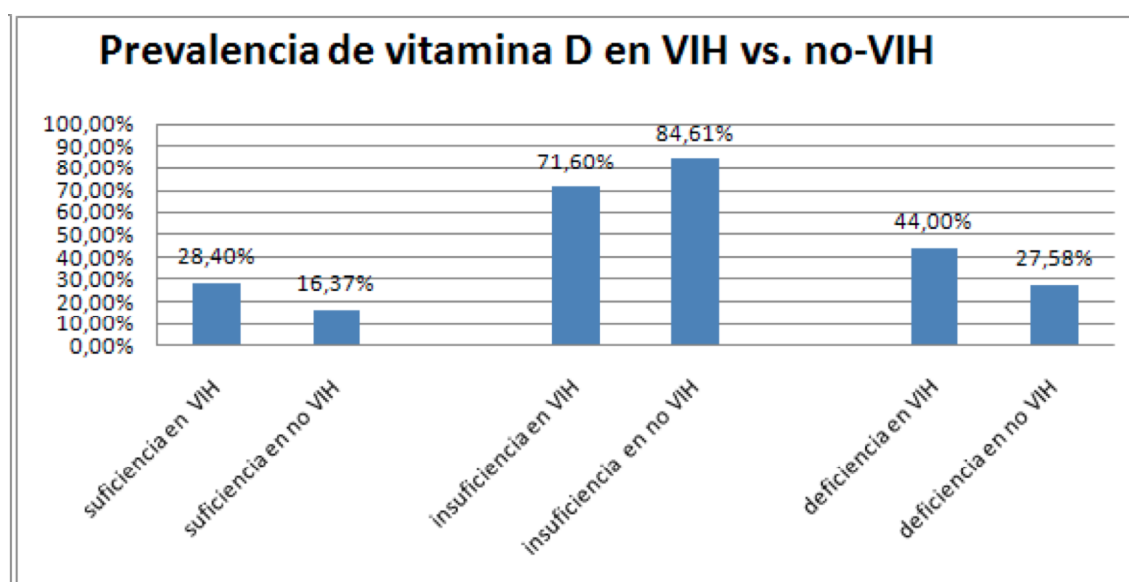
Figura 8. Prevalencia de deficiencia de Vitamina D



4.2.2. Objetivo 2: Comparación de la deficiencia de vitamina D en los pacientes infectados por VIH con la población general

Aunque el grado de nivel óptimo de vitamina D fue mayor en la población VIH que en la población española no VIH⁹⁸, la diferencia no fue significativa. Sin embargo al comparar los pacientes del estudio con la población española no VIH,¹⁰⁰ la prevalencia de la deficiencia fue mayor en los sujetos VIH del estudio (16,4 [IC 95% 6,8 –26,1] p=0,001).(Figura 9).

Figura 9. Diferencia en la prevalencia de vitamina D entre población VIH y no VIH



4.2.3. Objetivo 3: Efecto de la dieta y otros hábitos de vida en los niveles de vitamina D en pacientes infectados por VIH

Los resultados de la encuesta de ingesta y de hábitos de vida realizada a 92 sujetos se presentan en la tabla 4. Se compararon los aportes vitamínicos y los hábitos de vida entre los sujetos que tenían deficiencia o insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) y quienes tenían valores óptimos de vitamina (≥ 30 ng/ml). De todos los factores analizados sólo un mayor número de horas de exposición solar se asoció de forma significativa con un nivel óptimo de vitamina D ($p=0,045$). Globalmente el 18,3% (15/82) estaban tomando suplementos vitamínicos no prescritos, como complejos polivitamínicos. La administración de suplementos polivitamínicos no se asoció con diferencias significativas ($p=1$). Cuando se tuvo en cuenta tanto la ingesta de vitamina D en la dieta como en los suplementos de vitamina D, 29 pacientes (31,5%) consumían menos de la cantidad recomendada de vitamina D. De nuevo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de sujetos que consumían menos de la CDR entre pacientes con y sin deficiencia ($p=0,173$). Igualmente, tampoco se demostró que el porcentaje de los pacientes que no realizaban ejercicio, que no habían estado bronceados en el último año o que utilizaban filtros solares tuvieran más deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

Tabla 4: Resultados de la encuesta nutricional y hábitos de salud

Variable	< 30 ng/ml (N=75)	> 30 ng/ml N(17)	p
Ingesta diaria µg/día			0,611
Mediana (RIQ)	9,34 (4,50-15,68)	10,94 (5,80-17,46)	
Ingesta < CRD	34,7%	17,6%	0,173
Ingesta > CRD	65,3%	82,4%	
Minutos día de exposición solar			0,045
Mediana (RIQ)	17,14 (4,28-60)	67,5 (9,64-173,57)	
Suplementos vitamínicos			0,249
Sí	21,3%	6,3%	
No	78,8%	93,8%	
Ejercicio			0,799
No	56%	64,7%	
Irregular	13,3%	11,8%	
Diario	30,7%	23,5%	
Cámaras autobronceador			0,759
Sí	4,2%	5,9%	
No	95,8%	94,1%	
Bronceado en último año			0,640
Sí	46,7%	52,9%	
No	53,3%	47,1%	
Filtro solar			0,848
Sí	41,2%	38,7%	
No	58,8%	61,3%	

4.2.4. Objetivo 4: Evaluar factores asociados con la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes infectados por VIH

4.2.4.1. Impacto del estado nutricional

Estos mismos pacientes fueron evaluados para analizar su estado nutricional mediante el protocolo de evaluación nutricional propuesto por Chang, que

incluye parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos. 71 pacientes (81,1%) presentaban desnutrición ligera, siendo moderada-severa en 15 pacientes (16,7%). En la mayor parte de los pacientes (67,8%) la malnutrición fue calórica y no se relacionó con los niveles de vitamina D ($p=0,406$).

Los parámetros antropométricos mostraron disminución en el compartimento grasa (disminución del pliegue tricipital (PT) en el 66,7% de los hombres y en el 51,9% de las mujeres), mientras que el compartimento muscular se encontraba preservado (la circunferencia muscular del brazo (CMB) estaba disminuida en el 34,9% de los hombres y el 25,9% de las mujeres). El percentil 50 del PT fue de 8 mm en hombres y 19,9 mm en mujeres, que correspondían con valores del CMB de 26 cm y 22 cm respectivamente. La malnutrición fue mayor en los pacientes con bajo IMC ($p=0,0001$), descenso en la medida de la cintura abdominal ($p=0,029$) e infección crónica por el virus de hepatitis C ($p=0,037$). Además, el grado de inmunosupresión ($CD4\ T < 200$, $200-500$ y $> 500\text{ cel/mm}^3$, $p=0,019$) se relacionó con malnutrición.

4.2.4.2. Impacto del tratamiento antirretroviral

De los 352 sujetos del estudio, 139 pacientes (39,5%) estaban tomando IP. Los más utilizados fueron *atazanavir/ritonavir* ($n=46$), *darunavir/ritonavir* ($n=35$), *lopinavir/ritonavir* ($n=25$) y *fosamprenavir/ritonavir* ($n=21$). 26 pacientes (7,62%) estaban recibiendo monoterapia con un IP (*darunavir/ritonavir* o *lopinavir/ritonavir*). Hubo 129 (36,6%) que recibían ITINAN (87 *efavirenz*, 41 *nevirapina* y 1 *etravirina*). Además, el tratamiento de 21 pacientes (6%) consistía en *zidovudina/lamivudina/abacavir*. El 89,2% de los pacientes estaban recibiendo al menos dos análogos de nucleósidos: 185 (52,6%) estaban tomando *tenofovir*, 71 (20,2%) tomaban *abacavir* y 31 (8,8%) *zidovudina*. El resto tomaban *didanosina* o *estavudina*. En el grupo de pacientes receptores de *nevirapina* era más probable el empleo de *abacavir* (31,7%) que en los pacientes tratados con IP o EFV y había más pacientes de raza negra (14,6%). La duración de la infección VIH en estos pacientes era

menor. En la tabla 5 presentamos las características demográficas en relación con la administración del tratamiento antirretroviral administrado.

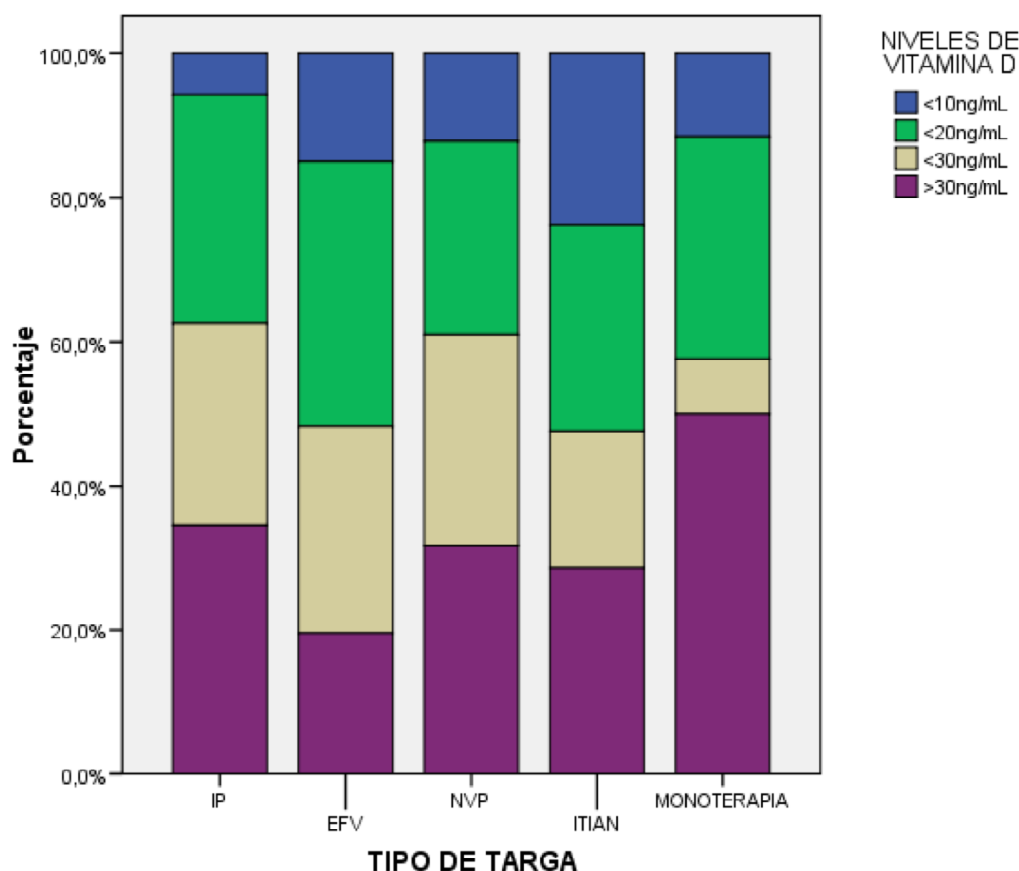
Había diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D, siendo la concentración más alta en los pacientes que seguían tratamiento con IP en monoterapia y la más baja en aquellos que recibían tratamiento con efavirenz o la combinación de análogos (*zidovudina/lamivudina/abacavir*).

Tabla 5. Características demográficas en relación con la administración del tratamiento antirretroviral administrado.

	IP + 2 ITIAN (N=139)	EFV+ 2 ITIAN (N=87)	NVP + 2 ITIAN (N=41)	TRIZIVIR (N=21)	IP (N=26)	p
Sexo, varón N(%)	107 (64,8%)	64 (73,6%)	25 (61%)	16(76,2%)	10(38,5%)	0,454
Edad (años) mediana (RIQ)	45 (40-49)	44 (39-48)	45 (40-51)	50 (41-51)	43(40-47)	0,445
Etnia negra N(%)	12 (7,3%)	2 (2,3%)	6 (14,6%)	0 (0%)	2 (7,7%)	0,162
Duración VIH mediana (RIQ)	15 (9-18)	12 (5-17)	10 (6-15)	12 (9-19)	16(9-19)	0,024
Recuento CD4 mediana (RIQ)	491(319- 697)	529(345-689)	499(333-603)	619(487-991)	695 (345-808)	0,003
TFV N(%)	94 (57%)	66 (75,9%)	23 (56,1%)	0(0%)	0%	0,0001
ZDV N(%)	7 (4,2%)	3(3,4%)	3 (7,3%)	21(100%)	0%	0,0001
ABV N(%)	25 (15,2%)	12 (13,8%)	13 (31,7%)	21(100%)	0%	0,0001
Vitam D(ng/ml) Mediana (RIQ)	25 (16,4-34,2)	19,6(12,8-26,5)	24,3 (12-32,3)	19(10,9-35,4)	29,05 (14,3-40)	0,033

La figura 10 muestra el porcentaje de pacientes con los diferentes niveles de de vitamina D. De los 139 pacientes que tomaban IP potenciados con 2 análogos, 8 pacientes (5,8%) tenían deficiencia severa de vitamina D (< 10 ng/mL) y 48 pacientes (34,5%) tenían un nivel óptimo (\geq 30 ng/mL). De los 87 pacientes que tomaban *efavirenz*, 13 pacientes (14,8%) tenían deficiencia severa y 17 pacientes (19,5%) un nivel óptimo. En cambio de los 26 pacientes que tomaban IP en régimen de monoterapia, el 50% (13 pacientes) tenían nivel óptimos de vitamina D y sólo 3 pacientes (11,5%) tenían deficiencia severa.

Figura 10. Niveles de vitamina D en relación con el uso de antiretrovirales



4.2.4.3. Análisis univariante y multivariante de factores asociados a la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes infectados por VIH

En el análisis univariable de los factores relacionados con la infección VIH se observó que los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral tuvieron un *odds* significativamente mayor de deficiencia o insuficiencia de vitamina D, que aquellos que si lo estaban ($p < 0,05$). Lo mismo ocurrió con aquellos pacientes cuya carga viral no estaba suprimida y con la menor duración de la infección VIH. Los pacientes que contrajeron la infección por vía sexual tenían un mayor *odds* de deficiencia o insuficiencia de vitamina D. De entre los parámetros inmunológicos, un peor estado de inmunosupresión

(niveles más bajos en pacientes con $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ con respecto a $CD4 > 350 \text{ cel/mm}^3$) se relacionó con un mayor *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D. No pudimos establecer una correlación entre unos niveles bajos de vitamina D y el recuento de CD4 ($r=0,46$, $p=0,39$).

Con respecto al tratamiento antirretroviral, se observó que mientras la exposición a *efavirenz* estaba asociada con un mayor *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D ($p=0,037$), la exposición a inhibidores de proteasa fue un factor protector ($p=0,014$). No se encontró asociación entre la deficiencia o insuficiencia de vitamina D y la exposición a ITIAN, *tenofovir* o *nevirapina*.

En el análisis univariable, los factores no relacionados con la infección VIH que se asociaron significativamente ($p < 0,05$) con un mayor *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D fueron la raza/etnia negra, menor exposición a rayos ultravioleta (niveles más bajos en primavera y otoño con respecto al verano), aumento del índice del IMC, $GPT < 40 \text{ UI}$, ausencia de coinfección VHC y un filtrado glomerular estimado por MDRD $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

En la regresión logística múltiple, los factores que se asociaron de forma independiente con *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D fueron: el IMC, la etnia/raza negra, la menor exposición a los rayos UV en primavera e invierno, los grupo de riesgo homosexual y heterosexual, la exposición a *efavirenz* y la falta de supresión de la carga viral de VIH.

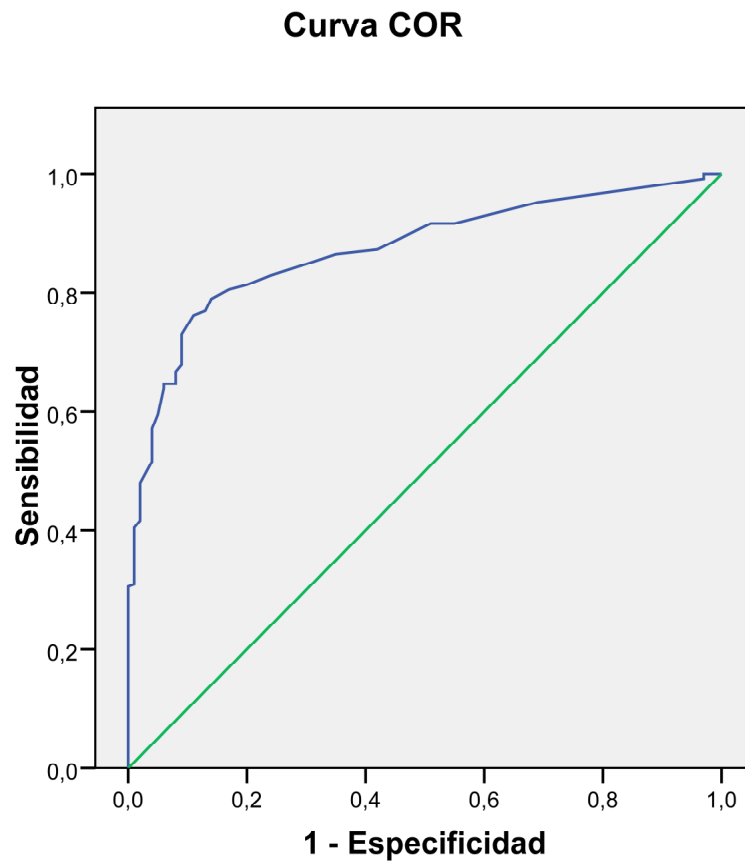
Con este modelo predictivo, en el que se incluyeron las variables arriba mencionadas, la sensibilidad para predecir una insuficiencia o deficiencia de vitamina D ($25(\text{OH})D < 30 \text{ ng/mL}$) fué del 87,3% y la especificidad del 58%, con un poder de discriminación del 79%. Consideramos que este modelo tiene un poder de clasificación aceptable al superar el 75%. Gráficamente lo representamos con la curva ROC (área bajo la curva, [ABC], 0,872; IC 95%: 0,83-0,91) (Figura 11).

Tabla 6 y 7. Análisis univariable y multivariable de los factores asociados .

	Vitamina D < 30 ng/mL (N=252)	Vitamina D ≥ 30 ng/mL (N=100)	OR (IC 95%) No ajustado	OR (IC 95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	82 (72,7%)	34(29,3%)	0,79(0,57-1,5)	_____
Mujer	170(72%)	66(28%)	Referencia	
Mediana de edad ,(RIQ)	43,5(37,5-49)	45(40-49)	0,98(0,95-1,01)	_____
Etnia				
Caucásica	208(69,6%)	91(30,4%)	Referencia	Referencia
Negra	29(9,7%)	1(3,3%)	12,6(1,7-94,5)*	9,4(1,11-78,5)*
Sudamericana	15(6,2%)	8(34,8%)	0,82(0,34-2)*	0,2(0,05-0,77)*
Periodo				
Verano	45(54,9%)	37(45,1%)	Referencia	Referencia
Primavera	67(99,5%)	1(1,5%)	55,1(7,3-416)*	65,6(8,4-511)*
Otoño	73(55,7%)	58(44,3%)	1,04(0,6-1,8)	0,96(0,5-1,83)
Invierno	67(94,4%)	4(5,6%)	13,7(4,6-41,3)*	16,3(5,1-52,3)*
Mediana de IMC, RIQ	23,9(21,9-26,5)	23,5(21,9-25,1)	1,07(1,01-1,14)*	1,08(1,005-1,16)*
Años desde diagnóstico,RIQ	11,8(5,51-17,9)	14,9(9-19,4)	0,96(0,93-0,9)*	1,01(0,96-1,1)
Años desde inicio TAR,RIQ	6,4(2,9-11,7)	7,15(3,6-11,62)	0,99(0,94-1,03)	_____
Diagnostico de SIDA				
Sí	138(67,6%)	66(32,4%)	1,6(0,9-2,6)	0,93(0,5-1,81)
No	114(77%)	34(23%)	Referencia	Referencia
CD4T < 200	31(86,1%)	5(13,9%)	2,69(1,01-7,2)*	1,37(0,4-5)
200-350	44(71%)	18(29%)	1,06(0,58-1,9)	1,39(0,6-3,1)
≥ 350	177(69,7%)	77(30,3%)	Referencia	Referencia
nadir CD4				
< 200	132(70,2%)	56(29,8%)	0,54(0,25-1,2)	_____
200-350	81(69,8%)	35(30,2%)	0,53(0,23-1,22)	
≥ 350	39(81,2%)	9(18,8%)	Referencia	
Antiepilépticos				
Sí	6(66,6%)	3(33,3%)	0,79(0,2-3,2)	_____
No	246(71,7%)	97(28,3%)	Referencia	
Hepatitis C				
Sí	102(60,4%)	67(39,6%)	0,34(0,2-0,5)*	0,78(0,24-2,5)
No	150(82%)	33(18%)	Referencia	Referencia
Hepatitis B				
Sí	9(69,2%)	4(30,8%)	0,89(0,27-2,9)	_____
No	243(71,7%)	96(28,3%)	Referencia	
GPT				
≥ 40 UI	68(61,3%)	43(38,7%)	0,49(0,3-0,8)*	0,99(0,5-1,9)
< 40 UI	184(76,3%)	57(23,7%)	Referencia	Referencia
Filtrado (MDRD)				
< 60 mL/min	7(43,8%)	9(56,3%)	0,29(0,1-0,8)	0,52(0,14-1,96)
≥ 60 mL/min	245(72,9)	91(27,3%)	Referencia	Referencia

	<i>Vitamina D</i> <i>< 30 ng/mL</i> <i>(N=252)</i>	<i>Vitamina D</i> <i>≥30 ng/mL</i> <i>(N=100)</i>	<i>OR (IC 95%)</i> <i>No ajustado</i>	<i>OR (IC 95%)</i> <i>Ajustado</i>
HDL				
<i>Anormal</i>	98(74,8%)	33(25,2%)	1,29(0,8-2,1)	_____
<i>Normal</i>	154(69,7%)	67(30,3%)	Referencia	
Colesterol				
<i>≥ 240 mg/dl</i>	21(77,8%)	6(22,2%)	1,42(0,5-3,6)	_____
<i><240 mg/dL</i>	231(71,1%)	94(28,9%)	Referencia	
Triglicéridos				
<i>≥150 mg/dL</i>	94(70,1%)	40(29,9%)	0,89(0,5-1,43)	_____
<i>< 150 mg/dL</i>	158(72,5%)	60(27,5%)	Referencia	
Glucosa				
<i>≥126 mg/dL</i>	16(88,9%)	2(11,2%)	3,3(0,7-14,1)	4,5(0,8-24,9)
<i>< 126 mg/dL</i>	236(70,7%)	98(29,3%)	Referencia	Referencia
HTA				
<i>Sí ≥140/70</i>	78(76,5%)	24(23,5%)	1,42(0,8-2,41)	1,42(0,7-2,88)
<i>No < 140/70</i>	174(69,6%)	76(30,4%)	Referencia	Referencia
Insulinoresist.				
<i>HOMA ≥3,8</i>	40(70,7%)	12(23,1%)	1,38(0,7-2,76)	_____
<i>HOMA <3.8</i>	212(70,7%)	88(29,3%)	Referencia	
Tabaco				
<i>Sí</i>	155(68,6%)	71(31,4%)	0,65(0,4-1,1)	0,89(0,45-1,2)
<i>No</i>	97(77%)	29(23%)	Referencia	Referencia
Tratamiento				
<i>Naïve</i>	40(95,2%)	2(4,8%)	9,24(2,2-39)*	4,3(0,7-27,7)
<i>Experimentado</i>	212(68,4%)	98(31,6%)	Referencia	Referencia
Exposición a				
<i>Sí efavirenz</i>	67(80,7%)	16(19,3%)	1,9(1,04-3,5)*	2,87(1,4-5,9)*
<i>No efavirenz</i>	185(68,8%)	84(31,2%)	Referencia	
Exposición a				
<i>Sí nevirapina</i>	27(65,9%)	14(34,1%)	0,73(0,4-1,47)	_____
<i>No nevirapina</i>	225(72,3%)	86(27,1%)	Referencia	
Exposición a				
<i>Sí a IP</i>	106(62,7%)	63(37,3%)	0,43(0,3-0,7)*	1,1(0,5-2,43)
<i>No a IP</i>	146(79,8%)	37(20,2%)	Referencia	Referencia
Exposición a				
<i>Sí tenofovir</i>	127(70,6%)	53(29,4%)	0,9(0,6-1,43)	_____
<i>No tenofovir</i>	125(72,7%)	47(27,3%)	Referencia	
Exposición a				
<i>Sí a ITIAN</i>	15(71,4%)	6(28,6%)	0,99(0,4-2,6)	_____
<i>No a ITIAN</i>	237(71,6%)	94(28,4%)	Referencia	
Carga viral				
<i>< 50 copias</i>	66(88%)	9(12%)	3,58(1,7-7,5)*	3,5(1,27-9,9)*
<i>≥ 50 copias</i>	186(67,1%)	91(32,9%)	Referencia	Referencia
Transmisión				
<i>Heterosexual</i>	110(80,3%)	27(19,79%)	2,79(1,6-4,7)*	2,5(1,2-5,1)*
<i>Homosexual</i>	45(83,3%)	9(16,7%)	3,42(1,6-7,5)*	3,4(1,3-8,6)*
<i>Otros</i>	5(83,3%)	1(16,7%)	3,42(0,4-30)	8,3(0,6-124,7)
<i>ExADVP</i>	92(59,4%)	63(40,6%)	Referencia	Referencia

Figura 11. Curva de rendimiento diagnóstico del modelo predictivo de insuficiencia de vitamina D.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Al introducir en un modelo de regresión lineal múltiple (Tabla 8) las mismas variables independientes que en el modelo anterior de regresión logística, no observamos asociación significativa entre el grupo de riesgo heterosexual y homosexual con la concentración de 25(OH)D ($P=0,153$ y $0,187$). Sin embargo los años transcurridos desde el diagnóstico de la infección VIH y el no haber iniciado tratamiento antirretroviral se asociaron de forma independiente con niveles más bajos de 25(OH)D, mientras que la presencia de coinfección VHC,

además de una cifra de GPT ≥ 40 UI con unos niveles más altos. Todas las restantes que fueron significativas en el modelo de regresión logística conservaron su asociación de forma independiente con la concentración sérica de 25(OH)D.

Tabla 8. Análisis de regresión lineal de los factores asociados con deficiencia de vitamina D.

Correlación	Coefficiente	Error típico	p
Hombre vs. Mujer	-3,88	2,042	0,058
Edad	0,081	0,116	0,486
Transmisión			
Heterosexual	5,339	3,726	0,153
Homosexual	5,746	4,345	0,187
Otros	-0,216	7,633	0,977
ADVP	Referencia		
Etnia			
Negra	-8,39	3,644	0,022*
Sudamericana	14,395	3,790	0,0001*
Blanca	Referencia		
IMC	-,3111	0,145	0,232
Años desde VIH	-,339	0,134	0,012*
Periodo climático			
Primavera	-14,44	2,376	0,0001*
Otoño	-2,004	2,478	0,419
Invierno	-10,95	2,360	0,0001*
Verano	Referencia		
Recuento de CD4			
>350	4,687	3,319	0,159
200-350	1,477	3,728	0,692
< 200	Referencia		
VHC sí/no	7,759	2,157	0,0001
Cifras de GPT			
> 40 UI vs. < 40 UI	4,558	2,095	0,030*
Filtrado			
MDRD < 60 vs. > 60	4,526	4,619	0,328
Diabetes sí/no	0,528	4,448	0,906
HTA sí/no	-1,417	2,095	0,499
Tabaquismo sí/no	-0,981	2,161	0,650
TAR no/sí	-11,619	3,794	0,002*
Régimen que contenga EFV	-5,219	2,200	0,018*
Régimen que contenga IP	2,853	2,501	0,257
CV de VIH			
> 50 vs. < 50 copias	-6,776	2,885	0,019*

4.2.5. Objetivo 5. Determinar la prevalencia de la PTHi y su relación con los diferentes tratamientos antiretrovirales.

Globalmente 88 pacientes (25%) tuvieron niveles elevados de PTH (cuartil superior equivalente a ≥ 66 pg/mL). Entre los pacientes con insuficiencia de vitamina D, 66 pacientes (26,2%) tenían niveles elevados de PTH. Cuatro pacientes (4/40, 10%) no estaba en tratamiento, tres (3/15, 20%) estaba en tratamiento con ITIAN, 27 pacientes (27/94, 28,7%) recibían ITINAN y 32 (32/103, 31,1%) seguían tratamientos basados en IP. Los pacientes en tratamiento con IP (OR 4,05 [IC 95% 1,33-12,30], $p=0,014$) o con ITINAN (OR 3,6 [IC 95% 1,7-11,17], $p=0,025$) tenían un *odds* significativamente mas alto de presentar niveles altos de PTH que aquellos que no recibían tratamiento antirretroviral. Los niveles de PTH en los pacientes con IP no fueron significativamente mas altos que los pacientes con ITINAN ($p=0,72$). (Figura 6).

Entre los pacientes con niveles normales de vitamina D, 22 pacientes (22%) tenían niveles elevados de PTH. Un paciente (1/2, 50%) no estaba en tratamiento, otro (1/6, 16,7%) estaba en tratamiento con ITIAN, siete (7/31, 22,6%) recibían ITINAN y 13 (13/61, 21,3%) seguían tratamiento basado en IP. No se encontró relación de los niveles elevados de PTH con el tipo de tratamiento.

Los pacientes expuestos a *tenofovir* tenían unos niveles más altos de PTH, pero sólo fue significativo en los pacientes con insuficiencia de vitamina D ($p=0.004$). El incremento significativo en las cifras de fosfatasa alcalina en los pacientes que recibían *tenofovir* fue independiente del estatus de vitamina D. No hubo diferencias en los niveles de fósforo y calcio. (Tabla 9)

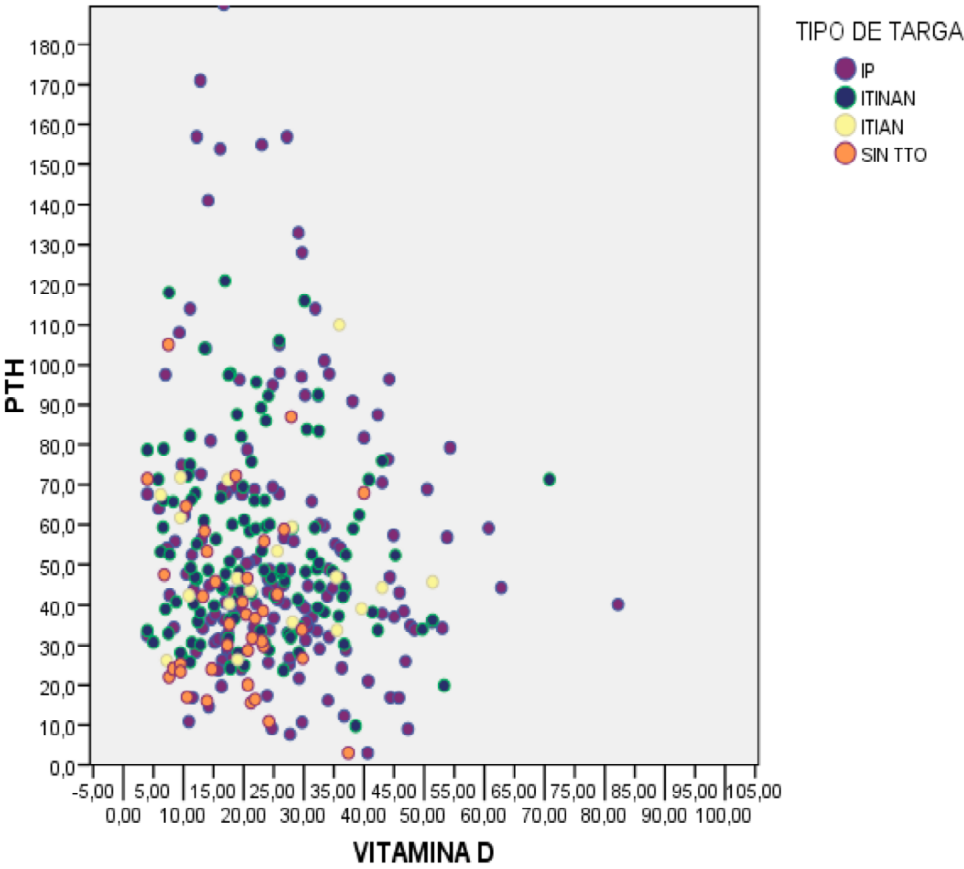
Tabla 9. Alteración de los parámetros del metabolismo óseo en relación con la administración de *tenofovir*

	Expuestos a Tenofovir	No expuestos a tenofovir	p
PTH (pg/mL)			
Vitamina D < 30	51,2(37,45-69,4)	43,1(30,7-58,4)	0,004*
Vitamina D ≥ 30	48,9(39-65,9)	39,1(33,7-56,3)	0,096
Fosfatasa alcalina			
Vitamina D < 30	92 (72-107)	78 (58-95)	0,006*
Vitamina D ≥ 30	85 (66 -121)	72 (59-86)	0,037*
Fósforo			
Vitamina D < 30	3,3(2,95-3,6)	3,29(3,2-3,34)	0,699
Vitamina D ≥ 30	3,27(2,9-3,31)	3,28(3,2-3,29)	0,087
Calcio			
Vitamina D < 30	9,2(9-9,6)	9,4(9-9,6)	0,936
Vitamina D ≥ 30	9,2(8,8-9,6)	9,2(8,95-9,5)	0,693

Observamos una correlación negativa entre los niveles séricos de PTH con los de la 25(OH)D ($r=-0,098$, $p=0,048$) y una correlación positiva con los de la fosfatasa alcalina ($r=0,105$, $p= 0,024$).

En la figura 12 se muestran los niveles de PTH de los pacientes con los diferentes tratamientos ajustados a los niveles de vitamina D.

Figura 12. Niveles de PTH con los distintos tratamientos antirretrovirales en relación con la concentración de 25(OH)D₃



5. DISCUSIÓN

Las primeras publicaciones que abordaron la deficiencia de vitamina D en las cohortes clínicas, definieron la deficiencia de vitamina D cuando el rango de los niveles de 25(OH)D oscilaba entre $< 10\text{ng/mL}$ y $< 20\text{ ng/mL}$.^{64,65,69} Hemos utilizado en el estudio la definición de insuficiencia o deficiencia con valores de 25(OH)D por debajo de 30 ng/mL , basándonos en el mismo criterio utilizado por el estudio NHANES para estimar la insuficiencia o deficiencia en la población general de USA¹⁹ y en el nivel considerado como óptimo para obtener los beneficios esqueléticos y no esqueléticos atribuibles a la vitamina D.^{102,103}

Los datos de nuestra cohorte, con una prevalencia de insuficiencia de vitamina D de 71,59%, son muy similares a los resultados de prevalencia comunicados en sujetos VIH positivos realizadas en otras áreas geográficas con menor exposición solar.^{64,65,69,74} Rodríguez y cols.⁶⁵ comunicaron una prevalencia del 74% de insuficiencia de vitamina D, similar a la encontrada en nuestro estudio, en sujetos infectados por VIH evaluados en el Massachusetts General Hospital. También Dao y cols.⁷⁴ notificaron en un estudio realizado en 672 sujetos por los Center for Disease Control (cohorte SUN) una prevalencia del 72%. En otra publicación reciente, la frecuencia observada de insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas infectadas por VIH fue del 74%, siendo similar al grupo control de las mujeres afroamericanas, el colectivo de mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D.¹⁰⁵

Tras la clasificación de los sujetos por los niveles de 25(OH)D, observamos en el estudio que en el tercil más alto de vitamina D se encontraban los sujetos caucásicos, muestras recogidas en verano, exadictos a drogas por vía parenteral e individuos con carga viral suprimida. Esto es congruente con los datos publicados, especialmente en lo que se refiere a la raza y al periodo climático.^{64,69,74}

Con un 71,59%, la insuficiencia de vitamina D fue muy prevalente entre los adultos infectados por VIH de la cohorte del Hospital Severo Ochoa y se

aproxima a la de la población residente en la Comunidad de Madrid. Hemos tomado como referencia el estudio de M. Calatayud¹⁰⁰ realizado sobre población sana durante el año 2007, aprovechando el examen médico que se realiza a todo el personal sanitario al incorporarse laboralmente al Hospital Universitario 12 de Octubre. Nuestros hallazgos son parecidos a los comunicados en la población general.^{5,19,104} Por otra parte, en los estudios que incluyen controles VIH negativos, como el reciente estudio realizado por Stein y cols. en mujeres menopáusicas VIH positivas y VIH negativas, la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D no se modificó por el estatus de VIH.¹⁰⁵

Los hallazgos obtenidos de la encuesta nutricional y de los hábitos de vida resaltan la importancia de la exposición solar. Únicamente este factor que estuvo relacionado con desempeñar trabajos en el exterior se relacionó con unos niveles óptimos de vitamina D. No se detectó influencia de la toma de vitamina D, de la dieta ni del ejercicio. Más de un tercio de los individuos no estaban recibiendo las cantidades recomendadas de vitamina D. En un estudio reciente ¹⁰⁵ realizado en mujeres postmenopáusicas VIH positivas, la ausencia de suplementos de vitamina D se asoció con insuficiencia de vitamina D. No fue posible demostrarlo en nuestros pacientes por ser un criterio de exclusión.

La valoración del estudio nutricional con medidas antropométricas y bioquímicas nos permitió detectar una elevada tasa de desnutrición (81,1%), aunque en la mayoría de los casos fue ligera y de tipo calórico a expensas del compartimento graso. No se encontró asociación con el nivel de vitamina D. Esto concuerda con los resultados del trabajo de Coodley y cols.¹⁰⁶ que relacionaba la disminución en la concentración de micronutrientes, entre los que se encuentra la vitamina D, con desnutrición grave. En cambio, sí pudimos establecer relación de la desnutrición con la infección crónica por virus hepatitis C, el descenso del IMC y con el grado de inmunosupresión.

Dada la epidémica deficiencia de vitamina D, tiene gran interés investigar la relación entre determinados antiretrovirales y el metabolismo de la vitamina D.

Tres enzimas del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de la vitamina D: la 25-hidroxilasa que se encuentra en el hígado, 1- α hidroxilasa localizada mayoritariamente a nivel del túbulo proximal renal y la 24-hidroxilasa responsable de la inactivación de la forma activa. Estas enzimas se pueden afectar directamente por la inhibición o inducción o indirectamente por la toxicidad tubular renal; de ahí el creciente interés por estudiar los efectos de los antiretrovirales sobre estas enzimas.

Al explorar las características de los pacientes en los diferentes regímenes utilizados, constatamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de inmunosupresión, la duración de la infección VIH y los niveles de vitamina D. Los pacientes que estaban expuestos a un régimen de monoterapia con *darunavir/ritonavir* o *lopinavir/ritonavir* tenían una mayor recuperación inmunológica (mediana de recuento de CD4 696 cel/mm³), mayor duración de la infección por VIH (mediana 16 años) y un nivel más cercano al óptimo (mediana 29,5 ng/mL). La mitad de los pacientes tuvieron un nivel óptimo de vitamina D. Pudimos comprobar que nuestros resultados eran similares a las conclusiones del estudio Monet,⁷³ en el cual los niveles más bajos de vitamina D los presentaban los receptores de *efavirenz* o *zidovudina*, esta última combinada con *abacavir* y *lamivudina*. Estos hallazgos procedentes de un análisis exploratorio deberán ser confirmados, en futuros estudios con mayor robustez, acerca de la salud ósea en regímenes eficaces de monoterapia con IP potenciados.

Los IP se han asociado con descenso en la DMO en estudios transversales⁸¹ y se ha demostrado in vitro que inhiben la 25-hidroxilasa y la 1- α hidroxilasa de una forma reversible y dosis dependiente.⁸⁶ El efecto neto es la reducción de la forma activa de la vitamina D. En nuestro estudio, el hallazgo en el análisis univariable de un menor riesgo de deficiencia o insuficiencia de vitamina D con la exposición a IP es congruente con los experimentos in vitro mencionados. Tras la observación en varios estudios que su uso se asocia tanto a una elevación de los niveles de 25(OH)D^{64,74} como a una reducción de la densidad

mineral ósea, para analizar el efecto de los IP sobre la DMO es necesario determinar los niveles de PTH y de vitamina D activa.

En los últimos años cada vez hay más datos que ponen de relieve la relación entre el *efavirenz* y la carencia de vitamina D. Inicialmente, se comunicaron casos aislados de osteomalacia en personas que recibían *efavirenz* y se suscitó la pregunta de si *efavirenz* alteraba el metabolismo de la vitamina D.^{75,77,85} Más tarde, varios estudios aclararon que *efavirenz* reduce los niveles de 25(OH)D por inducción de la 25-hidroxilasa (convierte vitamina D a 25(OH)D, reduciendo el sustrato disponible de vitamina D) y por la inducción de 24-hidroxilasa que hidroliza la vitamina D activa a su forma inactiva. Dao y cols.⁷⁴ en un estudio transversal realizado en 672 pacientes comunicaron en el año 2011 que *efavirenz* aumenta en una 1,98 veces la *probabilidad (odds)* de tener insuficiencia de vitamina D. Un estudio longitudinal evaluó los cambios en los niveles de vitamina D tras el inicio de *efavirenz* comparándolos con la evolución en tratados con IP.⁷⁷ A los 6 a 12 meses del comienzo, los niveles de vitamina D fueron 5,1 ng/mL más bajos en los individuos tratados con *efavirenz*. También otros grupos observaron estas diferencias.^{69,72,81} Además, en dos ensayo clínicos se ha demostrado la relación causal con la deficiencia de vitamina D. En el ensayo clínico Monet de simplificación⁷³ de cambio de régimen antirretroviral a monoterapia con darunavir/ritonavir en pacientes con carga viral suprimida, se comunicó que a nivel basal la deficiencia de vitamina D se asociaba con el uso de *efavirenz* y *zidovudina* y se constató un incremento significativo de los niveles de vitamina D en aquellos pacientes que cambiaron de *efavirenz* a *darunavir/ritonavir*. En otro ensayo clínico ECHOIII⁸⁰ que evaluaba la eficacia y seguridad en pacientes naïve de *rilpavirina* versus *efavirenz* se determinaron los niveles de vitamina D. En el brazo que estaba recibiendo *efavirenz* hubo descenso significativo en los niveles de vitamina D medido a las 48 semanas de haber iniciado el tratamiento. Nuestro grupo también demostró que *efavirenz* aumentaba en 2,87 veces la *probabilidad (odds)* de tener insuficiencia de vitamina D y que la diferencia con otros regímenes terapéuticos fue de 5,2 ng/mL. Es necesario destacar que el efecto de los ITINAN sobre el metabolismo de vitamina D no es un efecto de clase, y

no se ha encontrado que *nevirapina* tenga impacto en la vitamina D en un estudio longitudinal de una pequeña cohorte.⁷⁹ Nuestros resultados son congruentes con los hallazgos del estudio de los CDC recientemente publicado⁷⁴ y con 2 estudios transversales realizados en Francia y España presentados en ICAAC 2010.^{107,108}. En ninguno de ellos no se encontró relación con la insuficiencia de vitamina D.

A diferencia de otro trabajo reciente publicado⁷⁴ no hemos observado una relación de la exposición a *tenofovir* con unos niveles mas altos de vitamina D. En este trabajo se justifica esta asociación por la plausibilidad biológica de que una disfunción tubular proximal inducida por *tenofovir* reduzca la hidroxilación de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, causando acumulación de 25(OH)D. Esto normalizaría de forma espuria los niveles normales de 25(OH)D a pesar de bajos niveles de 1,25(OH)₂D. Sin embargo, otro trabajo⁶⁹ encontró que los mayores niveles de 1,25(OH)₂D con *tenofovir*, no se asociaban con los niveles de 25(OH)D, por lo que se necesitan mas estudios para aclarar el posible efecto sobre el metabolismo de la vitamina D.

Aunque no pudimos demostrar la relación de la infección VIH, del grado de inmunosupresión o el diagnóstico previo de SIDA con los niveles de vitamina D, sí observamos que los pacientes en los que la carga viral no estaba suprimida tenían niveles más bajos de 25(OH)D. Otros factores que se relacionaron en el análisis multivariable con la insuficiencia o deficiencia de vitamina D como el sobrepeso, la etnia negra y el periodo climático es congruente con los resultados de la mayor parte de los estudios publicados. Un factor clásico que se ha relacionado con la insuficiencia de vitamina D es el aumento del IMC^{69, 74}, probablemente por secuestro de la vitamina D en la grasa corporal. Aunque nuestro estudio confirmaba este hallazgo, la debilidad de la asociación (OR 1,08), hace dudar de su trascendencia clínica, dado que la mayor parte de los pacientes tenían un IMC dentro de los rangos de la normalidad. Un hallazgo sorprendente de nuestro estudio, es la existencia de un mayor nivel de vitamina D en el grupo de pacientes con antecedentes de drogadicción. La correlación

de los ex-adictos adictos a drogas por vía parenteral con un nivel más alto de vitamina D es desconocida, pero pueden tener un papel tanto la menor exposición a efavirenz como desempeñar sus trabajos al aire libre.

El modelo final obtenido permite predecir con un alto poder de discriminación (79%) a aquellos pacientes infectados por VIH con deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

En el análisis en la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, exploramos las comorbilidades asociadas con vitamina D y el uso de fármacos asociados con disminución en los niveles de vitamina D. De todas ellas, la única que tuvo una $p < 0,10$ fue la presencia de diabetes mellitus. Aunque no alcanzó significación estadística ($p=0,089$), la presencia de diabetes se asoció con un incremento clínicamente importante en la *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D (OR 4,5, IC95% 0,8-24,9). Este hallazgo es congruente con los datos actuales que relacionan la producción de osteocalcina con unos niveles adecuados de vitamina D y que a su vez la administración de osteocalcina recombinante puede revertir la hiperglucemia y la hiperinsulinemia.¹⁰⁵ Esto sugeriría que la insuficiencia de vitamina D puede repercutir sobre el metabolismo óseo, el metabolismo de la grasa, de la glucosa y sobre la secreción de insulina.

De entre la clase de ITIAN, el *tenofovir* es el fármaco que ha causado más preocupación con respecto a la salud ósea y al metabolismo de la vitamina D. Disponemos de algunas evidencias, empezando por el hecho de que los regímenes de inicio basados en *tenofovir* se asocian a mayor descenso de la DMO^{109,110} y siguiendo con las observaciones resultantes de los ensayos clínicos de cambio de antiretrovirales. Así, en el estudio de STEAL¹¹¹ se constató un progreso de osteoporosis u osteopenia durante las 96 semanas de seguimiento en 27 pacientes(15%) tratados con *tenofovir* frente a 14 (8%) del brazo receptor de *abacavir*. Sin embargo, todavía no se conocen los mecanismos responsables, aunque algunas investigaciones recientes nos han aportado algunos datos. Labarga y cols. comunicaron que la exposición a *tenofovir* se ha asociado a disfunción tubular proximal resultando con pérdida

de fósforo y a osteomalacia.¹¹² La cohorte Suiza,¹¹³ ha notificado que el uso de *tenofovir* aumentaba la excreción fraccional urinaria de fosfato en el 30-40% de los pacientes y elevaba la fosfatasa alcalina, un marcador del remodelado óseo. Por último, 2 estudios transversales recientes comunicaron que *tenofovir* significativamente aumenta la mediana de PTH en individuos sanos con deficiencia de vitamina D.^{92,114} En nuestra cohorte también obtuvimos resultados similares. La cifra de PTH estuvo significativamente aumentada en los pacientes expuestos a *tenofovir*, pero únicamente en los pacientes con insuficiencia de vitamina D. En cambio el incremento significativo de la fosfatasa alcalina observado fue independiente del nivel de la vitamina D, lo que indicaría que el efecto de *tenofovir* sobre la fosfatasa alcalina puede ser mediado por incremento de PTH o por pérdida renal de fósforo. Esta relación no se demostró con ningún otro fármaco antirretroviral. Todo esto hace que sea aconsejable determinar la contribución del estatus de vitamina D, PTH, calcio, fósforo y determinados antiretrovirales como *tenofovir* a la densidad mineral ósea.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera es la ausencia de un grupo de comparación de población VIH negativo que limita las conclusiones de los niveles de prevalencia en pacientes ambulatorios VIH positivos. Además, el hecho de que el estudio se haya realizado en un solo centro adscrito a una localización geográfica con unas características sociales diferenciadoras, hace que los datos pueden no ser generalizables para toda la población residente en España. Al tratarse de un diseño transversal, no se pueden establecer relaciones de causalidad. En la mayor parte de los pacientes el recuento de CD4 estaba relativamente bien preservado y esto ha podido influir en los resultados.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de deficiencia (< 20 ng/mL) o insuficiencia (< 30 ng/mL) de vitamina D en una gran cohorte de pacientes con infección por VIH realizada en España es elevada (44% y 72%, respectivamente), en el rango de lo encontrado en otros países como Holanda, Suiza, Inglaterra y EEUU. Nuestros datos, por tanto, no apoyan que un mayor número de horas de exposición solar en España se corresponda con un incremento en los niveles de vitamina D.
2. Sólo el mayor número de horas de exposición solar estuvo relacionado con un nivel adecuado de vitamina D. Además, en los pacientes con un nivel óptimo de vitamina D, la ingesta de vitamina D era mayor y habían estado con más frecuencia bronceados en el último año.
3. No encontramos relación entre el elevado porcentaje de desnutrición calórica, que aunque ligera presentan los pacientes infectados por VIH, con el nivel de vitamina D. La desnutrición estuvo más asociada con el bajo peso, la inmunosupresión y con la infección crónica por VHC.
4. En un análisis exploratorio de los diferentes tratamientos antirretrovirales, observamos que los pacientes que recibían tratamiento con *inhibidores de proteasa potenciados* tenían los valores más altos de vitamina D y que la exposición a *efavirenz* disminuye de forma independiente los niveles de 25(OH)D .
5. Los niveles de vitamina D son más altos en verano y más bajos en primavera e invierno. Debido a los cambios en los niveles de vitamina D con los periodos estacionales, éstos siempre se deben tener en cuenta.
6. Los factores clásicos relacionados con la deficiencia de vitamina D descritos en la población, como el sobrepeso y la pigmentación de la piel también se han encontrado asociados en los pacientes infectado por VIH.

7. La diabetes mellitus fue la comorbilidad que se asoció con un incremento clínicamente importante en la *odds* de insuficiencia o deficiencia de vitamina D.
8. De acuerdo con nuestros datos, se podrán beneficiar de suplementos de vitamina D los pacientes con sobrepeso, de raza negra que estén expuestos a *efavirenz*, que se hayan infectado de la infección VIH por transmisión sexual o que tengan la carga viral no suprimida.
9. La exposición a los *inhibidores de proteasa*, a los ITINAN o al *tenofovir* se acompaña de un incremento de PTH. Además, *tenofovir* aumenta la concentración de la fosfatasa alcalina, como marcador de remodelado óseo, de forma independiente a los niveles de vitamina D.
10. Si tenemos en cuenta los beneficios documentados relacionados con el suplemento de la vitamina D en la población general, un aporte adecuado de vitamina D puede ser incluso más importante en los pacientes infectados por VIH, a la vista de sus factores de riesgo adicionales para osteopenia, neoplasias o enfermedad cardiovascular. La asociación entre niveles bajos de 25(OH)D y muchas comorbilidades crónicas que son prevalentes en personas infectadas por VIH, como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, es otro argumento para apoyar la recomendación de determinar sus niveles.

7.ANEXO

Encuesta nutricional relacionada con la ingesta de alimentos y con hábitos de salud.

A LA SEMANA Cálculo de μg de Vitamina D
por cada ración

Leche entera	0,8. 200 ml
Leche semidesnatada	0,8. 200 ml
Leche desnatada	0,8. 200 ml
Nata	0,28. 200 ml
Queso curado	0,27. 200 ml
Queso semicurado	0,19. 200 ml
Queso blando	0,09. 200 ml
Yogurt natural	0,07. 125 g
Yogurt sabores	0,08. 125 g
Natillas, flanes	0,4. 110 g
Cuajadas	0,02. 150 g
Batidos lácteos	0,03. 200 ml
Huevo entero	1,75. 60 g
Yema de huevo	4,9. 17g
Arenque	22,5. 150 g
Atún	25. 150 g
Bonito	20. 150g
Boquerón	8. 150g
Caballa	16. 150g
Congrio	22. 150g
Chicharro	16. 150g
Palometa	16. 150g
Sardinas	8. 150g
Mantequilla	0,76. 20g
Margarina	5,2. 20g
Hígado	0,6. 150 g

Por favor, responda las siguientes preguntas: 1) ¿Ha estado bronceado en los últimos 12 meses? SI ☐ NO ☐; 2) ¿Ha utilizado cabinas de rayos U.V.A. el pasado año? SI ☐ NO ☐; 3) ¿Utiliza habitualmente filtros solares? En caso afirmativo, indique el factor de protección. SI ☐ NO ☐; 4) Como media (en minutos, horas), ¿durante cuanto tiempo se expone al sol a la semana?; 5) ¿Realiza ejercicio habitual? SI ☐ NO ☐. Por favor, explique que tipo de ejercicio y con que frecuencia lo realiza ; 6) ¿Toma algún suplemento polivitamínico? En caso afirmativo indique el nombre. SI ☐ NO ☐

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Thacher TD, Fisher PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26, 1-16.
2. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004; 80, 1697s-1705s.
3. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89, 5387-5391.
4. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80, 1689S-1696S.
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357, 266-281.
6. Thacher T, Obadofin M, O'brien K, Abrams S. The Effect of Vitamin D₂ and Vitamin D₃ on Intestinal Calcium Absorption in Nigerian Children with Rickets. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94, 3314-3321.
7. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90, 3215-3224.
8. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10, 482-496.
9. Thatcher T, Clarke B. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings* 2011; 86, 50-60.
10. Plum LA, DeLuca HF. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. 2010.
11. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 248-254.
12. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97, 13-19.

13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin d from the institute of medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96, 53-58.
14. Report of a WHO scientific group Geneva: World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis.2003.
15. Elliot ME, Binkley NC, Carnes M, et al. Fracture risks for women in long-term care: high prevalence of calcaneal osteoporosis and hypovitaminosis D. *Pharmacotherapy* 2003; 702-710.
16. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338, 777-783.
17. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* Jun 2002; 113, 659-662.
18. Van der Wielen RP, Löwik MR, Van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 345, 207-210.
19. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169, 626-632.
20. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. NHANES analytic guidelines. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_general_guidelines_june_04.pdf. Accessed 17 February 2009.
21. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88, 500S-506S.
22. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85, 752-757.
23. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22, 142-146.

24. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982; 8263, 74-76.
25. Heaney RP, Davies KM D, Chen TC, Holick MF H, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with chole- calciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77, 204-210.
26. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; 19, 2739-2745.
27. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 31, 3152-3157.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117, 503-511.
29. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin. Nutr* 2009; 89, 1321-1327.
30. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337, 670-676.
31. Harwood RH, O S, Gaynor K, et al. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age. Ageing* 2004; 33, 45-51.
32. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009; 24, 935-942.
33. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354, 669-683.

34. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf D, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 32, 1637-1642.
35. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326, 469.
36. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004; 15, 511-519.
37. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 657-66. *Lancet* 2007; 370, 657-666.
38. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169, 551-561.
39. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD000227.
40. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for post- menopausal osteoporosis. VIII. Meta-analyses of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *E. Endocr Rev* 2002; 23, 560-569.
41. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *J. JAMA* 2004; 291, 1999-2006.
42. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339, 339.

43. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *Am Geriatr Soc* 2009; 1595-1603.
44. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167, 1730-1737.
45. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168, 1340-1349.
46. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124, 371-9.
47. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92, 2017-2029.
48. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment. Pharmacol Ther* 2009; 30, 113-125.
49. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354, 684-696.
50. Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011; 128, 1414-1424.
51. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100, 1581-1591.

52. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311, 1770-1773.
53. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37, 113-119.
54. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169, 384-390.
55. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acutelower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44, 981-988.
56. UNAIDS. Aids Epidemic Update 2010 Available from: <http://www.unaids.org.htm> (Access January 27, 2011).
57. Haug CJ Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Müller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: Association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol. Metab* 1998; 83, 3832-3838.
58. Villamor E. A Potential Role for Vitamin D on HIV Infection? *Nutritional Reviewer* 2006; 64, 226-233.
59. Stephensen CB, Marquis GS, Kruzich LA, Douglas SD, Aldrovandi GM, Wilson CM. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2006; 83, 1135-1141.
60. Haug C, Muller F, Aukrust P, Froland SS. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: Correlation with degree of immune deficiency and survival. *J Infect Dis* 1994;169, 889-893.
61. Teichmann J, Stephan E, Discher T, et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone metabolism in patients with

human immunodeficiency virus infection. *Metab Clin Exp* 2000; 49, 1134-1139.

62. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS ONE* 2010; 5, e8770.
63. Mehta S, Spiegelman D, Magusi F, Giovannucci E, Msmanga G, Fawzi W. Vitamin D HIV-related complications and HIV disease progression women in Tanzania. In: Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections (San Francisco, CA) 2010
64. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24, 1375-1382.
65. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25, 9-14.
66. Calmy A, Fux CA, Norris R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009; 200, 1746-1754.
67. Seminari E, Samaras K, Wand H, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med* 2005; 6, 145-150.
68. García Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25, 537-539.
69. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010; 24, 1-8.

70. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168, 1629-1637.
71. Wasserman P, Rubin DS. Highly prevalent vitamin D deficiency and insufficiency in an urban cohort of HIV-infected men under care. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24, 223-227.
72. Welz T, Childs K, Ibrahim F, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010; 24, 1923-1928.
73. Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. Improvement in Vitamin D Deficiency Following Antiretroviral Regime Change: Results from the MONET Trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26, 1-6.
74. Dao CN, Patel P, Overton ET, et al. Low Vitamin D among HIV-Infected Adults: Prevalence of and Risk Factors for Low Vitamin D Levels in a Cohort of HIV-Infected Adults and Comparison to Prevalence among Adults in the US General Population. *Clin Infect Dis* 2011; 52, 396-405.
75. Gyllensten K, Josephson F, Lidman K, Sääf M. Severe vitamin D deficiency diagnosed after introduction of antiretroviral therapy including efavirenz in a patient living at latitude 59 degrees N. *AIDS* 2006; 20, 1906-1907.
76. Herzmann C, Arasteh K. Efavirenz-induced osteomalacia. *AIDS* 2009; 23, 274–275.
77. Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther* 2010; 15, 425-429.
78. Conesa-Botella A, Florence E, Lynen L, Colebunders R, Menten J, Moreno-Reyes R. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS research and therapy* 2010; 7, 40.

79. Lattuada E, Lanzafame M, Zoppini G, Concia E, Vento S. No influence of nevirapine on vitamin D deficiency in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25, 849-850.
80. Wohl D, Doroara M, Orkin C, et al. Change in Vitamin D levels smaller of development of severe Vitamin D Deficiency lower among HIV-1 infected, Treatment-naïve adults receiving TMC278 compared with EFV: 48-weeks result from the Phase III ECHO trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February-March 2011 (Boston. 2011).
81. Madeddu G, Spanu A, Solinas P, et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) and the International Association of Radiopharmacology (IAR), and Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology* 2004; 48, 39-48.
82. Vizhalil Paul T, Shyamasunder Asha H, Thomas N, et al. Hypovitaminosis D and bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected men from India, with or without antiretroviral therapy. *Endocr Pract* 2010; 16, 547-553.
83. Ramayo E, González-Moreno MP, Macías J, et al. Relationship between osteopenia, free testosterone, and vitamin D metabolite levels in HIV-infected patients with and without highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21, 915-921.
84. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Mørkrid L, Müller F, Frøland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 3832-3838.
85. Fabbriani G, De Socio GV. Efavirenz and bone health. *AIDS* 2009; 23, 1181.

86. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17, 513-520.
87. Staretz ME, Murphy SE, Patten CJ, et al. Comparative metabolism of the tobacco-related carcinogens benzo[A]-pyrene, 4- (methylnitrosamino)-1-(3pyridyl)-1-butanone, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol, and N'-Nitrosonornicotine in human hepatic microsomes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 154–162.
88. Landriscina M, Altamura SA, Roca SL, et al. Reverse transcriptase inhibitors induce cell differentiation and enhance the immunogenic phenotype in human renal clear-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 122, 2842-2850.
89. Gupta RP, Hollis BW, Patel SB, Patrick KS, Bell NH. CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Bone MinerRes* 2004; 688, 19:680.
90. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115, 177–186.
91. Hariparsad N, Nallani SC, Sane RS, Buckley DJ, Buckley AR, Desai PB. Induction of CYP3A4 by efavirenz in primary human hepatocytes: Comparison with rifampin and Phenobarbital. *J Clin Pharmacol* 2004; 44, 1273–1281.
92. Childs KE, Fishman SL, Constable C, et al. Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:855-859
93. Childs K, Kadish C, Branch-Elliman W, Fishman S, Mullen M, Branch A. Vitamin D and calcium supplements reverse the secondary hyperparathyroidism that commonly occurs in HIV patients on TDF-containing HAART. 15th Annual Conference of the British HIV Association, Liverpool, United Kingdom, April 2009 [abstract P89].

94. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl J Med* 1998; 338, 853-860.
95. Onen N, Agbebi A, Shacham E, Stamm K, Onen A, Overton E. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *J Infect* 2009; 59, 346-352.
96. Goulet J, Fultz S, Rimland D, et al. Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007; 45, 1593-1601.
97. Brown T, Qaqish R. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20, 2164-2174.
98. Triant V, Lee H, Hadigan C, Grinspoon S. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus diseases. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92, 2506-2512.
99. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: Results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011, 25: publish ahead of print.
100. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinología y nutrición* 2009; 56, 164-169.
101. Chang R. Nutritional assesment using a microcomputer. *Clinical Nutrition* 1984; 3, 67-73.
102. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16, 713–716.
103. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett W, Dietrick T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84, 18–28.

104. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88, 1519-1527.
105. Stein EM, Yin MT, McMahon DJ, Shu A, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected postmenopausal Hispanic and African-American women. *Osteoporos Int* 2011; 22: 477-487 .
106. Coodley GO, Coodley MK, Nelson HD, Loveless MO. Micronutrient concentrations in the HIV wasting syndrome. *AIDS* 1993; 7, 1595-1600.
107. Cervero M, Alcazar V, Garcia-LaCalle C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV infection. Abstract H-230 ICAAC 2010; Boston, MA
108. Pasquet A, Viget N, Choisy P, et al. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D among HIV-infected patients in a French HIV Clinical Cohort. Abstracts H-225 ICAAC 2010; Boston, MA
109. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292(2):191–201
110. McComsey GA, Kitch D, Daar E, et al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202: a prospective, randomized, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. [abstract 106LB] In: Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections HIV-1 infection February 16–19, 2010 (San Francisco, CA).
111. Cooper DA, Bloch M, Humphries A, et al. Simplification with fixed dose tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine adults with suppressed HIV replication (The Steal Study randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial. abstract 576] In Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 8–11, 2009. (Montreal, Canada).

112. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubul abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patient treated with tenofovir. *AIDS* 2009 Mar 27;23(6):689–696
113. Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008; 13, 1077-1082.
114. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54, 496-499.

9.

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS

La tesis se está completando con el objeto de publicación y se ha presentado en congresos nacionales e internacionales como comunicaciones orales y en formato póster, que a continuación se numeran:

1. M. Cervero, V. Alcázar, C. García-Lacalle, R. Sanz, JL. Agud. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV patients. H-230. 50th Interscience.Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, September 2010.
2. M. Cervero, V. Alcázar, C. García-Lacalle, R. Sanz, JL. Agud. Prevalence of vitamin D deficiency: cross-sectional study of a hospital cohort of HIV-1 infected outpatients. Drug Therapy in HIV Infection 9-13 November 2008, Glasgow. Journal of the International AIDS Society. 2010, 11 (Suppl. 13): P101.
3. M. Cervero, S. Pastor, V. Alcázar, R. Sanz y C. García-Lacalle.Prevalencia de deficiencia de vitamina D y relación con el TARGA en la infección VIH-1.P3-09. XIII Congreso Nacional sobre el SIDA. Santiago de Compostela, Junio 2010.
- 4 C. García-Lacalle, M. Cervero, JL Agud, V. Alcázar, C. Hernando de Larramendi. Efectos de la infección por VIH y su tratamiento en los niveles de vitamina D. IV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Zaragoza, 20-22 de Octubre 2010.

9. ÍNDICE ANALÍTICO

1,25(OH) ₂ D....	5, 14, 15, 17, 19, 24, 29, 35, 37, 38, 39, 40, 86
1-α hidroxilasa	84
24-hidroxilasa.....	15, 84, 85
25(OH)D ..	5, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 45, 49, 52, 55, 61, 72, 76, 79, 81, 82, 85, 86, 87, 91, 92
<i>abacavir</i>	56, 69, 84, 88, 108
<i>ácido calcitroico</i>	15, 35
análisis exploratorio.....	84, 91
análisis multivariable.....	41, 55, 56, 87
análisis univariable.....	71, 84
antiretrovirales.....	9, 20, 35, 49, 52, 56, 70, 77, 83, 88
antirretroviral.....	1, 2, 6, 8, 9, 35, 37, 44, 45, 49, 52, 58, 68, 69, 71, 76, 77, 85, 88
beneficio	21, 22, 23, 28
caídas.....	7, 22, 23, 28
calcidiol.....	49
calcio	11, 14, 15, 18, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 78, 89
calcitriol	15, 38
cáncer	7, 21, 26, 27
CD4 ..	30, 33, 49, 52, 55, 56, 58, 60, 61, 62, 68, 71, 73, 76, 84, 89
CDR	5, 54, 66
citocromo P450	14, 20, 84
cohorte .	1, 2, 32, 44, 48, 50, 58, 82, 86, 88, 90
cohortes.....	25, 32, 34, 40, 41, 81
<i>colecalfiferol</i>	11
comorbilidades	8, 41, 46, 50, 87, 92
cuestionario	45
CYP27A1	14
CYP27B1	14, 15
CYP3A4.....	14, 15, 38, 39, 105
<i>darunavir/ritonavir</i> ...	33, 40, 68, 84, 85
deficiencia de vitamina D...	1, 2, 9, 11, 17, 18, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 41, 44, 45, 53, 55, 62, 65, 70, 71, 72, 76, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 91
densidad mineral ósea	22, 85, 89
diabetes.	21, 25, 44, 50, 56, 87, 91, 92, 100
dosis.....	13, 23, 24, 26, 84
<i>efavirenz</i>	20, 34, 39, 40, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 84, 85, 87, 91, 103, 105
EFV..	5, 33, 38, 39, 40, 41, 69, 77, 104, 107
encuesta	4, 49, 54, 56, 66, 67, 83
ensayos clínicos	23, 24, 25, 26, 28, 32, 40, 88
<i>ergocalciferol</i>	11

estudio descriptivo.....	55	ITIAN.....	5, 33, 40, 71, 74, 77, 88
estudio transversal	33, 85	ITINAN	5, 33, 34, 37, 38, 40, 41, 68, 77, 86, 92
estudios observacionales .	24, 25, 26, 27, 28	la vitamina D ₃	13
estudios transversales	22, 40, 45, 84, 86, 88	limitaciones.....	22, 89
EuroSIDA	44, 106	<i>lopinavir/ritonavir</i>	68
factores de riesgo .	1, 2, 34, 45, 46, 92	malnutrición	35, 68
fármacos.....	20, 46, 49, 50, 51, 87	metaanálisis	23, 24, 26, 27
FGF23.....	15	monoterapia	33, 40, 68, 69, 70, 84, 85
fosfatasa alcalina	11, 55, 78, 79, 88, 92	mortalidad	24, 25, 29, 30, 32, 44
fósforo	11, 14, 15, 78, 88	naïve .	34, 35, 40, 41, 49, 86, 102, 104, 107
fracturas	22, 23, 28, 44	NHANES ..	5, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 33, 81
hepatitis B	51	<i>odds</i>	33, 34, 85, 87, 91
hepatitis C	51, 68, 83	OMS	17, 51, 54
hipertensión	21, 25, 34, 50, 92	periodo estacional.....	31, 55, 56
HOMA	51, 74	predecir.....	72, 87
IMC	5, 20, 34, 51, 56, 60, 68, 72, 73, 76, 83, 87	prevalencia	9, 12, 18, 29, 30, 31, 32, 41, 45, 46, 53, 55, 62, 65, 77, 82, 83, 89, 90
indetectable.....	32, 33, 52	PTH.....	5, 11, 15, 18, 52, 55, 77, 78, 79, 85, 88, 92
infección por VIH.....	29, 84	PTHi	8, 9, 38, 40, 46, 49, 53, 55, 56, 77
Infecciones	7, 27	regresión lineal múltiple	57, 75
<i>inhibidores de proteasa potenciados</i>	91	regresión logística.....	56, 72, 75
inmunosupresión.....	68, 71, 83, 84, 86, 91	riesgo	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 41, 44, 59, 71, 72, 75, 77, 84
insuficiencia de vitamina D	8, 9, 17, 18, 20, 22, 26, 27, 34, 45, 46, 53, 55, 56, 60, 66, 67, 71, 75, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 87, 88	riesgo cardiovascular	29
IP5, 33, 37, 38, 68, 69, 70, 74, 77, 84, 85		<i>ritonavir</i>	33, 34, 38, 40, 68, 84, 85
		serie de casos.....	45
		SIDA.....	29, 44, 73, 86

suplementos de vitamina D	28, 41, 49, 66, 83, 91
TARGA	6, 30, 31, 34, 35, 37, 40, 41, 43, 45, 56
<i>tenofovir</i>	34, 40, 56, 69, 71, 74, 78, 86, 88, 92, 105, 107, 108
tratamiento.....	1, 2, 8, 9, 12, 22, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 41, 43, 44, 49, 51, 52, 58, 68, 69, 71, 76, 77, 86, 91
<i>Trizivir</i>	68
VIH	1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 41, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 52, 53, 56, 58, 60, 65, 66, 67, 69, 71, 72, 76, 77, 82, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 91, 92
vitamina D ₂	11, 13, 21
vitamina D ₃	11, 13, 14, 21, 23, 35
WHI.....	6, 21, 22, 26, 27